

aplásica y evitar la aparición de trastornos clonales hematopoyéticos. En vista de sus defectos en los mecanismos de reparación del ADN, que son responsables de su fragilidad cromosómica, los pacientes con AF tienen una exquisita sensibilidad a las sustancias alquilantes y radioterapia. De este modo, deben prepararse para el aloinjerto con dosis reducidas de ciclofosfamida y solamente un uso sensato de la radiación. A muchos pacientes con AF se les ha trasplantado con éxito tras recibir una dosis baja de ciclofosfamida e irradiación toracoabdominal. Sin embargo, el uso de este régimen se asocia a una mayor incidencia de cánceres de cabeza y cuello tras el trasplante. La ciclofosfamida en dosis bajas combinada con fludarabina ha sido muy bien tolerada en pacientes con AF que tienen un donante compatible emparentado. La adición de dosis bajas de ICT y globulina antitimocítica (ATG) para aquellos con un donante no relacionado ha mostrado un éxito similar. Actualmente, la supervivencia general a los 5 años es de más del 90% en pacientes con AF que reciben TCMH antes de la transformación a tumor maligno hematológico. Sin embargo, debido a su trastorno subyacente, los pacientes con AF deben ser monitoreados de cerca en los años posteriores al trasplante para evaluar los efectos tardíos, incluyendo neoplasias malignas secundarias y endocrinopatías.

El TCMH alógeno sigue siendo el único tratamiento potencialmente curativo del fracaso medular grave asociado a la disqueratosis congénita, un raro síndrome congénito caracterizado también por atrofia y pigmentación reticular de la piel, distrofia ungual y leucoplaquia de la mucosa. Los resultados del aloinjerto en estos pacientes han sido relativamente malos, con una supervivencia a los 10 años del 20-30%, debido a las complicaciones tempranas y tardías, reflejando una mayor sensibilidad de las células endoteliales a la radioterapia y las sustancias alquilantes.

TALASERIA

El tratamiento tradicional (es decir, transfusión sanguínea y tratamiento quelante del hierro) ha mejorado espectacularmente la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con talasemia, cambiando una enfermedad previamente mortal con una muerte temprana por una enfermedad crónica de progresión lenta compatible con una supervivencia prolongada. Sin embargo, el TCMH sigue siendo el único tratamiento curativo de los pacientes con talasemia. En estos pacientes, el riesgo de morir de complicaciones relacionadas con el trasplante depende sobre todo de su edad, el estado de sobrecarga de hierro y las infecciones víricas hepáticas concomitantes. Los adultos, en especial cuando se ven afectados por una hepatitis crónica activa, tienen un peor pronóstico que los niños. Entre los niños se han identificado tres clases de riesgo en función de tres parámetros, que son la regularidad en la quelación previa del hierro, el aumento de tamaño del hígado y la presencia de fibrosis portal. En los pacientes pediátricos sin hepatopatía que han recibido de forma periódica quelantes del hierro (pacientes de la clase 1), la supervivencia con independencia de la transfusión es superior al 90%, mientras que en los pacientes con bajo cumplimiento del tratamiento quelante del hierro y signos de hepatopatía grave (pacientes de la clase 3), la probabilidad de supervivencia ha sido del 60%. Con las mejoras en los cuidados de apoyo y los regímenes de acondicionamiento, incluso los pacientes con enfermedad hepática más avanzada han tenido excelentes resultados (fig. 161.2). Deben emplearse las combinaciones farmacológicas más eficaces (p. ej., las que incluyen la ciclosporina A y el metotrexato) para evitar la EICH. Se ha publicado que el resultado en los pacientes trasplantados de un donante no emparentado son similares a los de un paciente con HLA idénticos. El aumento del uso de sangre del cordón umbilical y los donantes haploidénticos están siendo explorados para aumentar el número de pacientes elegibles para el TCMH. Además, se están realizando avances en la terapia génica de la talasemia en ensayos, lo que podría cambiar el enfoque de esta enfermedad.

ANEMIA FALCIFORME

La gravedad de la enfermedad varía mucho entre los pacientes con anemia falciforme, y el 5-20% de la población afectada sufre una morbilidad significativa por crisis oclusivas vasculares y lesión pulmonar, renal o nerviosa. La hidroxiurea, un fármaco que favorece la síntesis de hemoglobina fetal, reduce la frecuencia y gravedad de estas crisis vasculares y mejora la calidad de vida de los pacientes con la anemia falciforme; sin embargo, el TCMH alógeno es el único tratamiento curativo de esta enfermedad por el momento. Aunque el TCMH puede curar la enfermedad por hemoglobina S homocigótica, hemoglobina S β 0 o hemoglobina SC, es difícil seleccionar a los candidatos adecuados para el trasplante. Los pacientes con anemia falciforme pueden sobrevivir decenios, pero algunos tienen una mala calidad de vida, con hospitalizaciones repetidas por crisis vasculares oclusivas dolorosas e infartos del sistema nervioso central (SNC).

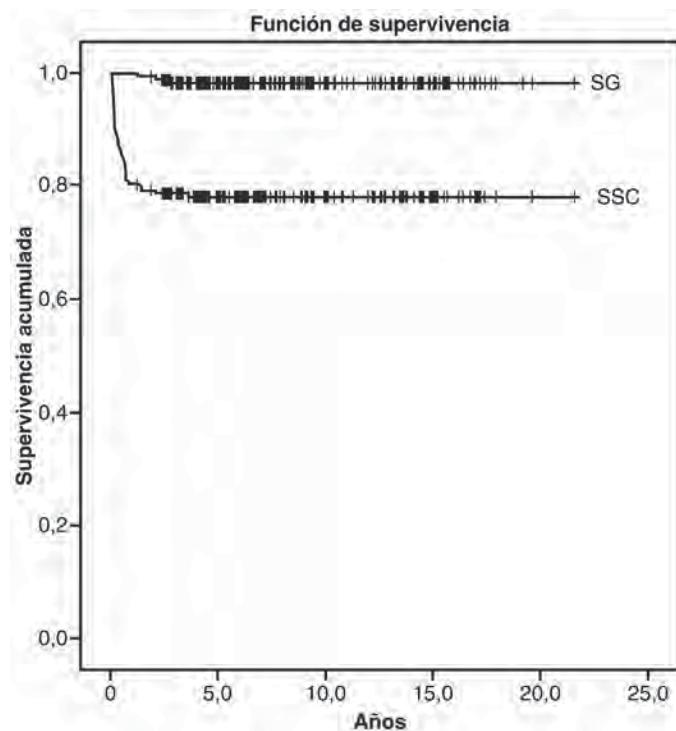


Fig. 161.2 Supervivencia global (SG) y supervivencia sin complicaciones (SSC) después del trasplante de células madre hematopoyéticas en niños de 1 año o menores con trasplante para β-talasemia mayor. (De Chaudhury S, Ayas M, Rosen C, et al: A multicenter retrospective analysis stressing the importance of long-term follow-up after hematopoietic cell transplantation for β-thalassemia, Biol Blood Marrow Transplant 23[10]:1695-1700, 2017.)

Las principales **indicaciones** para realizar el TCMH en los pacientes con enfermedad falciforme son el antecedente de accidentes cerebrovasculares, resonancia magnética con lesiones en el SNC asociadas a una alteración de la función neuropsicológica, la falta de respuesta a la hidroxiurea como demuestra el síndrome torácico agudo recidivante, las crisis vasculares oclusivas recidivantes, la anemia grave o la osteonecrosis. Los resultados del TCMH son mejores cuando se realiza en niños con un hermano con un HLA idéntico, con una probabilidad de curación del 80-90%. Sin embargo, el uso de trasplantes de donantes alternativos en esta población, incluyendo donantes no emparentados y donantes haploidénticos, está siendo investigado a través de una serie de ensayos clínicos y puede aumentar el número de pacientes elegibles para someterse a TCMH potencialmente curativos. También se están explorando regímenes de intensidad y toxicidad reducidas para reducir aún más la morbilidad y mortalidad relacionadas con los trasplantes, aunque la insuficiencia del injerto sigue siendo un problema importante en esta población de pacientes.

INMUNODEFICIENCIAS

El TCMH es el **tratamiento de elección** de los niños afectados por la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) y otras inmunodeficiencias hereditarias, como el síndrome de Wiskott-Aldrich, la deficiencia de la adhesión del leucocito (DAL) y la enfermedad granulomatosa crónica (v. tabla 161.1). Con un hermano con un HLA idéntico, la probabilidad de supervivencia se acerca al 100%, con resultados menos favorables para los pacientes con injertos procedentes de familiares con un HLA parcialmente compatible. A algunos niños con IDCG, sobre todo aquellos sin actividad NK residual ni asentamiento de linfocitos T maternos, se les puede trasplantar sin recibir ningún régimen preparatorio, siendo habitualmente las células linfocíticas del donante los únicos elementos que se asientan. La implantación mantenida del donante es más difícil de conseguir en niños con síndrome de Omenn, linfohistiocitosis hemofagocítica o DAL. Las infecciones víricas y micóticas oportunistas graves aparecen antes de que el aloinjerto afecte de forma adversa al resultado del paciente después del TCMH. Debido a esto, a los pacientes con las inmunodeficiencias más graves se les debe trasplantar tan pronto como sea posible para prevenir complicaciones infecciosas.

ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS

Las enfermedades metabólicas hereditarias son un amplio grupo de enfermedades que resultan de la acumulación de sustrato dentro de los tejidos causada por la disfunción del lisosoma o el peroxisoma. El uso de TCMH se ha establecido para una variedad de enfermedades metabólicas hereditarias, incluyendo mucopolisacaridosis tipo 1 (síndrome de Hurler) y adrenoleucodistrofia (ALD). Aunque algunas de estas enfermedades se pueden tratar con terapia de reemplazo de enzimas exógenas, las manifestaciones clínicas de la enfermedad tienden a progresar con el tiempo, especialmente la enfermedad en el SNC, donde la enzima no puede ser administrada de manera fiable. Se cree que someterse a un TCMH da lugar al injerto de células microgliales que son capaces de proporcionar nueva enzima a las áreas donde la terapia de reemplazo de enzimas, si está disponible, no puede tener un impacto sustancial. Múltiples estudios han mostrado resultados significativamente mejores para los pacientes que son diagnosticados de sus condiciones subyacentes relativamente temprano y son capaces de someterse a TCMH rápidamente, antes de que el daño significativo del sustrato acumulado sea irreversible.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

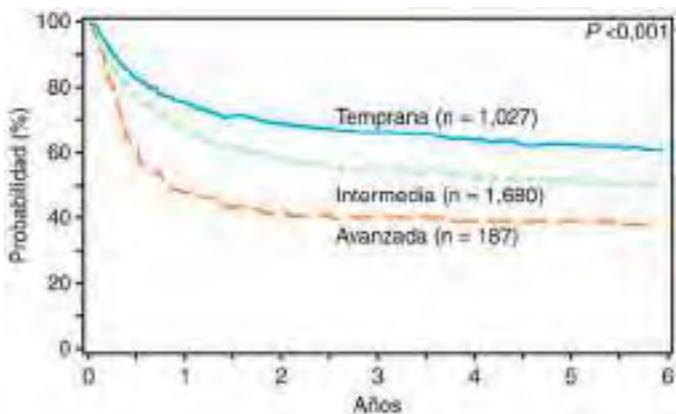


Fig. 162.1 Supervivencia después de un TCMH de donante no emparentado para la leucemia linfoblástica aguda (LLA), en menores de 18 años, 2004-2014. *Temprana*, primera remisión completa (CR1); *Intermedia*, segunda remisión completa o más (CR2 +); *Avanzada*, enfermedad activa. (De D'Souza A, Zhu X: Current uses and outcomes of hematopoietic cell transplantation [HCT], CIBMTR Summary Slides, 2016. <http://www.cibmtr.org>.)

Capítulo 162

Trasplante de células madre hematopoyéticas de fuentes o donantes alternativos

Rachel A. Phelan y David Margolis

Dos terceras partes de los pacientes que necesitan un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) no disponen de un hermano con un HLA idéntico. Se usan cada vez más fuentes alternativas de células madre hematopoyéticas (CMH), como **donantes no emparentados compatibles**, **sangre de cordón umbilical de donante no emparentado** y **familiares haploidénticos**. Cada una de estas opciones tiene ventajas y limitaciones, pero en lugar de considerarlas alternativas en competición deben considerarse estrategias complementarias que hay que elegir después de una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios relativos para el mejor interés del paciente. La elección del donante dependerá de varios factores relacionados con la urgencia del trasplante, los factores relacionados con el paciente, la enfermedad y el trasplante, la experiencia del centro y la preferencia por el médico.

TRASPLANTES DE DONANTES NO EMPARENTADOS

Una de las estrategias más utilizadas para los niños que necesitan un aloinjerto y no tienen un hermano con el HLA idéntico es identificar a un donante no emparentado con un HLA compatible en un registro (fig. 162.1). Los registros internacionales de todo el mundo contienen más de 27 millones de donantes voluntarios en los que se ha tipificado el HLA. Los locus de la clase I del HLA-A, B y C y el locus de la clase II DRB1 son los que más influyen en el resultado del TCMH procedente de un voluntario no emparentado. Otros locus de la clase II (principalmente, DQB1 y DP1), así como haplotipos de KIR, están también empezando a considerarse cuando se elige a un donante, pero su impacto en el resultado está menos estudiado.

Aunque en el pasado se utilizaba la tipificación serológica (de baja resolución) para los locus HLA-A y HLA-B, en la actualidad a los donantes no emparentados se les elige utilizando la tipificación molecular (alélica) de alta resolución de los locus HLA-A, HLA-B, HLA-C y HLA-DRB1. Se requiere una tipificación HLA menos estricta para las unidades de sangre del cordón umbilical, donde solo se utilizan HLA-A, HLA-B y HLA-DRB1. La probabilidad de encontrar un donante no emparentado con un HLA

compatible depende de la frecuencia del genotipo HLA, que está muy ligado al origen étnico del registro de donantes. Los datos del registro de donantes del Programa Nacional de Donantes de Médula Ósea (PNMD) y las unidades de sangre de cordón umbilical almacenadas estimaron que esencialmente cada paciente que necesita un trasplante podría encontrar un donante de manera oportuna, a pesar de la raza/grupo étnico del receptor, la disponibilidad del donante y la dosis celular. Sin embargo, muchos de estos pacientes pueden no tener acceso a un injerto «ideal», definido como una compatibilidad HLA de 8/8 para la médula ósea y 6/6 para la sangre del cordón umbilical. También se estima que para 2017 se añadirán otros 5,5 millones de donantes al registro, lo que hará aún más probable que se identifique al donante potencial óptimo.

Al principio, el polimorfismo del HLA y las limitaciones intrínsecas de las técnicas habituales de tipificación del HLA (es decir, serológicas) afectaron desfavorablemente a la precisión del estudio de compatibilidad, lo que aumenta las frecuencias de rechazo y la incidencia de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda y crónica. La llegada de la tipificación molecular de antígenos de las clases I y II del HLA de resolución alta, unido al progreso en la profilaxis y el tratamiento de la EICH, ha dado lugar a una reducción de la mortalidad relacionada con el trasplante y una mejora de los resultados. De hecho, los resultados de un donante voluntario no emparentado completamente compatible son ahora análogos a los del TCMH de un hermano con un HLA idéntico. Los resultados de los trasplantes haploidénticos también están alcanzando a los de los donantes compatibles no emparentados, así como a los de los hermanos donantes compatibles.

Aunque la disparidad de un solo locus en los pacientes con leucemia puede verse como algo beneficioso por una reducción en la frecuencia de recaídas, causadas por el efecto de injerto contra leucemia (EICL) en pacientes con trastornos que no son malignos en los que el EICL no es beneficioso, solo se obtienen resultados óptimos cuando se selecciona a un donante compatible a nivel alélico con el receptor. En general, una sola disparidad en el HLA en la pareja donante-receptor, independientemente de su naturaleza antigenica o alélica, predice un mayor riesgo de mortalidad no leucémica; las múltiples disparidades alélicas en diferentes locus del HLA tienen un efecto perjudicial y se asocian incluso a peores resultados. Para reducir el riesgo de EICH aguda se ha empleado la **eliminación ex vivo de los linfocitos T del injerto**, con eficacia variable. Los estudios están examinando el agotamiento selectivo de los linfocitos T α/β de los donantes, que son los linfocitos T que impulsan la EICH, al tiempo que preservan las células T y las células asesinas naturales (NK), que pueden ser responsables del EICL y de la protección contra la infección.

Aunque la mayoría de los pacientes que han requerido un trasplante de donante compatible no emparentado han recibido un injerto de médula ósea o de células madre periféricas, para aquellos pacientes que precisan con urgencia un trasplante, el tiempo necesario para identificar a un donante adecuado a partir de un grupo, establecer su idoneidad y obtener las células puede llevar a una recaída y un fracaso del trasplante. En los pacientes de este subgrupo que necesitan urgentemente un trasplante, la atención se ha centrado en la sangre de cordón de donante no emparentado y el familiar no compatible con un HLA haploidéntico.

TRASPLANTE DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

El **trasplante de sangre del cordón umbilical** (TSCU) es una opción viable en niños que necesitan un TCMH alógico. El TSCU ofrece la ventaja de la falta de riesgos para los donantes, el menor riesgo de transmisión de infecciones y, para trasplantes de donantes no emparentados, la disponibilidad inmediata de células conservadas en frío, con una mediana de tiempo desde el inicio de la búsqueda hasta el trasplante de solo 3-4 semanas. Comparado con el trasplante de médula ósea (TMO), las ventajas del TSCU están representadas por la menor incidencia de EICH crónica y la posibilidad de usar donantes que tengan disparidades en el HLA con el receptor. A pesar de estas ventajas, la enorme experiencia obtenida en las últimas 2 décadas ha demostrado que los pacientes con un TSCU pueden verse expuestos a un mayor riesgo de complicaciones tempranas mortales, debidas sobre todo a la baja frecuencia de integración de la hematopoyesis del donante, la cinética tardía de recuperación del neutrófilo y la falta de transferencia adoptiva de linfocitos T de memoria específicos frente a microorganismos patógenos. La transferencia de linfocitos T de memoria del donante contribuye de forma significativa a una reconstitución inmunitaria temprana de los niños tras un trasplante de células madre alógenas de la sangre periférica o de médula ósea no manipulada.

Respecto a los aspectos del asentamiento y recuperación hematopoyéticas, se ha demostrado que existe una fuerte correlación inversa entre el número de células sanguíneas nucleadas del cordón infundidas por kilogramo de peso corporal del receptor y el riesgo de morir por causas relacionadas con el trasplante. En particular, el asentamiento del injerto es una preocupación significativa cuando las células nucleadas son menores de 2,5 por $10^7/\text{kg}$ de peso corporal del receptor. Como una unidad de sangre de cordón suele contener entre 1 por 10^9 y 1,8 por 10^9 células, no es sorprendente que el TSCU se emplee menos en adolescentes o adultos con un peso corporal de más de 40 kg. De hecho, se calcula que solo el 30% de las unidades de sangre del cordón umbilical (SCU) disponibles en el inventario del banco podrían ser suficientes para un paciente de 75 kg según la dosis umbral celular recomendada. Los esfuerzos se han centrado en enfoques capaces de aumentar el número de células de SCU que se trasplantan. La selección de las unidades de sangre de cordón más ricas, la infusión de dos unidades en el mismo receptor (es decir, TSCU doble) y el trasplante de progenitores expandidos *ex vivo* se ha investigado mucho para mejorar los resultados del TSCU, lo que abre nuevos escenarios para una aplicación más amplia del procedimiento. Los resultados de este estudio se han contrastado con otro estudio más amplio, y han demostrado que no se aumenta la supervivencia en niños y adolescentes que reciben un TSCU doble.

Los resultados a largo plazo del trasplante de SCU son parecidos a los del trasplante con otras fuentes de CMH para neoplasias malignas hematológicas en la infancia. En pacientes con neoplasias malignas hematológicas, los receptores del TSCU pueden ser trasplantados por donantes con mayores diferencias en el HLA, reciben 1 log menos de células nucleadas, tienen retraso en la recuperación de neutrófilos y plaquetas, y muestran una incidencia reducida de EICH en comparación con los niños que reciben TMO de donantes no relacionados. En un estudio, hubo tasas similares de EICH aguda, pero significativamente menos de EICH crónica en pacientes que recibieron TSCU. Sin embargo, tanto la tasa de recaída como la probabilidad de supervivencia general no difirieron en los receptores pediátricos de TSCU o TMO no emparentados. Por tanto, en ausencia de un donante emparentado con un HLA idéntico, el TSCU no emparentado puede considerarse una opción adecuada para niños con trastornos malignos y no malignos. Los resultados del TSCU han tenido un interés particular en niños con ciertos desórdenes no malignos, para poder proceder al trasplante rápidamente y prevenir la progresión de la enfermedad. Un beneficio adicional es la posibilidad de tasas más bajas de EICH, que no tiene ningún beneficio en un paciente que recibe un trasplante por un trastorno no maligno.

TRASPLANTES HAPLOIDÉNTICOS

El TCMH de un donante con un HLA haploidéntico (**haplo-TCMH**) ofrece una fuente inmediata de CMH a casi todos los pacientes que no encuentran a un donante compatible, ya sea familiar o no, o una unidad de sangre de cordón adecuada. De hecho, casi todos los niños tienen al menos un familiar haploidéntico, con tres locus diferentes, que puede estar disponible pronto como donante. Los pocos pacientes que rechazan el trasplante haploidéntico tienen la ventaja de poder contar con rapidez con otro donante dentro de la familia. Además, esto puede representar un enfoque que resultaría atractivo en el contexto de la salud mundial, donde no se dispone de registros de donantes ni de técnicas de procesamiento celular más sofisticadas.

Se ha demostrado que la eliminación eficiente de los linfocitos T del injerto impide la EICH aguda y crónica, incluso cuando se usa médula ósea

de un pariente haploidéntico que difiere en tres locus principales del HLA. Esto se puede hacer *ex vivo* o *in vivo* con el uso de agentes quimioterapéuticos antes y después de la infusión celular. El uso de **ciclofosfamida después del trasplante** es una de las técnicas *in vivo* que se están incorporando ampliamente a los regímenes de trasplante haploidénticos. Los beneficios de la eliminación de los linfocitos T se demostraron por primera vez en el trasplante de niños con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG). Se han realizado más de 300 trasplantes en pacientes con IDCG usando donantes haploidénticos en todo el mundo, con una frecuencia alta de reconstitución inmunitaria parcial o completa a largo plazo.

La erradicación de células T maduras del injerto, necesaria para prevenir la EICH en un contexto de gran disparidad genética inmunitaria, hace que los receptores no puedan beneficiarse de la transferencia adoptiva de los linfocitos T de memoria que, a través de su expansión periférica, son el principal factor responsable de la protección de las infecciones en los primeros meses posteriores al trasplante. Un estado de profunda inmunodeficiencia dura al menos 4-6 meses tras el trasplante en receptores de haplo-TCMH. Se han diseñado estrategias avanzadas de infusions de líneas o clones de linfocitos T específicos frente a los microorganismos patógenos más frecuentes (virus de Epstein-Barr [VEB], citomegalovirus humano, *Aspergillus* y adenovirus) que se han probado con éxito en algunos ensayos piloto para proteger a receptores en el período inicial posterior al trasplante.

Se han desarrollado métodos selectivos de manipulación del injerto en trasplantes de donante haploidéntico y no emparentado. En particular se han obtenido resultados prometedores mediante la eliminación de los linfocitos T portadores de las cadenas α/β del receptor del linfocito T, el cual se cree que es un mediador de la EICH. También se eliminan los linfocitos B para evitar la enfermedad linfoproliferativa relacionada con el VEB. Con este abordaje, el paciente puede beneficiarse de la transferencia adoptiva de progenitores hematopoyéticos comprometidos, linfocitos NK maduros y linfocitos T γ/δ^+ , los cuales pueden conferir una protección en contra de infecciones que amenazan la vida así como facilitar el EICL.

Se han publicado más resultados del haplo-TCMH en adultos que en niños. La probabilidad publicada de supervivencia a los 3-4 años del haplo-TCMH en niños con leucemia aguda va del 18 al 48%. La supervivencia está influida por muchos factores, entre los que el más importante es el estado de remisión en el momento del trasplante, con peores resultados en los niños con leucemias mielocíticas que en aquellos con leucemias linfocíticas. En el TCMH con incompatibilidad del haplotipo de progenitor a niño, los pacientes con leucemia aguda que recibieron trasplante de la madre tuvieron menos recaídas que los receptores de trasplantes paternos, lo que se traduce en una mejor supervivencia sin complicaciones.

Durante muchos años se ha considerado que la falta del EICL mediada por linfocitos T hace a los receptores de aloinjertos desprovistos de linfocitos T más proclives a la recaída de la leucemia. Sin embargo, se ha demostrado que el EICL mostrado por los linfocitos NK del donante puede compensar esta falta de alorreactividad específica de los linfocitos T cuando se emplea a un familiar alorreactivo NK con un HLA distinto como donante.

ALORREACTIVIDAD DE LINFOCITOS NK DEL DONANTE FRENTE AL RECEPTOR

Los linfocitos *natural killer* son los primeros linfocitos del donante en recuperarse después del TCMH. La alorreactividad de linfocitos NK del donante frente al receptor deriva de una diferencia entre clones NK del donante, que portan receptores inhibidores específicos frente a las moléculas de la clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) propio, y los ligandos de la clase I del MHC de las células receptoras. Los linfocitos NK están preparados para provocar citólisis mediante varios receptores activadores, que desempeñan un papel importante en el EICL mediado por linfocitos NK. Los linfocitos NK humanos discriminan las formas alélicas de las moléculas del MHC a través de **receptores de tipo inmunoglobulínico del linfocito citolítico (KIR)**, que muestran una distribución clonal, de manera que cada célula del repertorio lleva al menos un receptor que es específico frente a moléculas de la clase I del MHC propio. Como los linfocitos NK coexpresan receptores inhibidores frente a las moléculas de la clase I del MHC propio, no lisán a las células propias. Cuando se enfrentan a objetivos alógenos, los linfocitos NK perciben la falta de expresión de alelos de la clase I propios y median alorreacciones. En los trasplantes incompatibles hay muchas parejas de donantes y receptores en las que los linfocitos NK inhibidores del donante no reconocen los alelos de la clase I del receptor como propios. En consecuencia, los linfocitos NK del donante no se bloquean y se activan para lisar las células linfohematopoyéticas del receptor.

Los estudios de haplo-TCMH incompatibles demuestran que las disparidades en la clase I del MHC, que generan una respuesta alorreactiva de los linfocitos NK del injerto frente al huésped, erradicarán las células leucémicas,

mejoran la implantación y protegen de la EICH mediada por linfocitos T. El potencial de alorreactividad NK del donante contra el receptor, que puede predecirse a partir de la tipificación estándar del HLA, está siendo cada vez más examinado cuando se selecciona al donante. Aunque la importancia del haplotipo KIR en los trasplantes que no sean haploidénticos aún no se ha aclarado completamente en la población pediátrica, su papel en la prevención de la EICH y de las recaídas ha demostrado ser cada vez más beneficioso en la población adulta.

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS AUTÓLOGO

El **trasplante autólogo**, que usa la propia médula almacenada del paciente, se asocia a un riesgo bajo de complicaciones relacionadas con el trasplante que sean peligrosas para la vida, aunque la principal causa de fracaso es la recidiva de la enfermedad. La médula ósea fue la única fuente de células madre empleada en pacientes que recibían autoinjertos. En los últimos años, la gran mayoría de los pacientes tratados con TCMH autógenos reciben progenitores hematopoyéticos movilizados en la sangre periférica por medio de citocinas (sobre todo, factor estimulante de colonias de granulocitos) o citocinas más fármacos citotóxicos. Un antagonista de CXCR4 (plerixafor) puede ser sumamente eficaz para movilizar progenitores hematopoyéticos en la periferia. Cuando se compara con la médula ósea, el uso de progenitores de la sangre periférica se asocia a una recuperación hematopoyética más rápida y a un resultado comparable. Una preocupación importante en los pacientes con neoplasias malignas que reciben un TCMH autógeno está representada por el riesgo de reinfundir células malignas con el injerto; los progenitores tumorales contenidos en el injerto pueden contribuir a la recidiva de la enfermedad maligna original. Esta observación ha proporcionado la base de la **purga tumoral** usando estrategias avanzadas dirigidas a reducir o eliminar la contaminación tumoral en el injerto.

El TCMH autólogo se emplea sobre todo en niños seleccionados con recaídas de linfomas y ciertos tumores sólidos ([tabla 162.1](#)).

Los pacientes con linfomas sensibles y carga tumoral pequeña muestran resultados favorables tras un TCMH autólogo, con supervivencias sin complicaciones del 50-60%, mientras que los pacientes de riesgo alto con tumores voluminosos o enfermedad poco reactiva al tratamiento tienen un pronóstico pobre, con una supervivencia del 10-20%.

El TCMH autógeno en pacientes con un neuroblastoma de alto grado se asocia a mejores resultados que la quimioterapia tradicional. Un estudio del Children's Oncology Group (COG) demostró una ventaja de supervivencia al realizar dos trasplantes secuenciales, o **en tandem**, que utilizan diferentes agentes quimioterapéuticos. Debido a estos mejores resultados, los trasplantes autólogos en tandem se consideran ahora el tratamiento estándar recomendado. En estos pacientes, la infusión después del trasplante de un anticuerpo monoclonal dirigido contra una molécula (GD2) expresada en la superficie de las células del neuroblastoma confiere protección contra el riesgo de recidiva tumoral.

En los niños con tumores encefálicos con riesgo alto de recaída, o resistencia a la quimioterapia e irradiación tradicionales, la toxicidad limitante de la dosis para el tratamiento intensificador es la mielosupresión, lo que deja un hueco para el rescate con células madre. Varios estudios han proporcionado resultados alentadores para los pacientes con diferentes tipos histológicos de tumores encefálicos tratados con TCMH autógeno.

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

Tabla 162.1

Indicaciones del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en las enfermedades pediátricas

- Recaída de linfoma de Hodgkin o no hodgkiniano
- Estadio IV o recaída de neuroblastoma
- Tumores encefálicos de alto riesgo, recidivados o resistentes
- Sarcoma de Ewing en estadio IV
- Enfermedades autoinmunitarias peligrosas para la vida y resistentes a tratamientos tradicionales

Capítulo 163

Enfermedad de injerto contra huésped, rechazo y enfermedad venooclusiva

Rachel A. Phelam y David Margolis

Una de las principales causas de morbilidad y mortalidad tras un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alógico es la **enfermedad de injerto contra huésped (EICH)**, que se debe al asentamiento de linfocitos inmunocompetentes en un huésped inmunodeficiente que muestra diferencias de histocompatibilidad con el donante. Estas diferencias entre el donante y el huésped pueden dar lugar a la activación de los linfocitos T del donante contra los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) del receptor o antígenos de histocompatibilidad secundarios. La EICH suele subdividirse en dos formas: la **EICH aguda**, que aparece en los 3 meses siguientes al trasplante, y la **EICH crónica**, que, aunque relacionada, es una enfermedad diferente que aparece más tarde y muestra algunas de las manifestaciones clínicas y anatomo patológicas que recuerdan a las observadas en algunos trastornos autoinmunitarios (p. ej., esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren).

ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA

La EICH aguda se debe a linfocitos T alorreactivos del donante contenidos en el injerto, que atacan antígenos del receptor no compartidos presentes en los tejidos diana. Un proceso en tres pasos genera el síndrome clínico. Primero, el daño tisular inducido por el acondicionamiento activa a las células presentadoras de antígeno del receptor, que presentan aloantígenos del receptor a los linfocitos T del donante transferidos con el injerto y secretan **citocinas**, como la interleucina (IL)-12, lo que favorece la polarización de la respuesta del linfocito T en la dirección del tipo 1. Segundo, en respuesta a antígenos del receptor, los linfocitos T del donante se activan, proliferan, expanden y generan citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , la IL-2 y el interferón (IFN)- γ . En el tercer paso del proceso, estas citocinas provocan lesiones tisulares y promueven la diferenciación de los linfocitos T CD8 $^+$ citotóxicos, que, junto a los macrófagos, matan a las células del receptor y lesionan más los tejidos.

La EICH aguda suele aparecer a las 2-8 semanas del trasplante. Las **manifestaciones** primarias dependen de la localización involucrada y pueden incluir un exantema maculopapuloso eritematoso ([figs. 163.1 y 163.2](#)), una anorexia persistente, vómitos y diarrea, y la afectación hepática con aumento de las concentraciones de bilirrubina, alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST) y fosfatasa alcalina (ALP). El diagnóstico puede beneficiarse de una biopsia cutánea, hepática o digestiva para su



Fig. 163.1 Enfermedad de injerto contra huésped aguda. Es común el compromiso del cuero cabelludo, las orejas, las palmas de las manos y las plantas de los pies. (De Paller AS, Mancini AJ, editors: Hurwitz clinical pediatric dermatology, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, p 577.)

confirmación. Se ve la lesión endotelial y los infiltrados linfocíticos en los órganos afectados. La epidermis y los folículos pilosos de la piel se dañan, los conductos biliares hepáticos pequeños muestran una rotura segmentaria y hay una destrucción de las criptas y úlceras mucosas en el tubo digestivo (TD). La EICH aguda de grado I (solo exantema cutáneo) tiene un pronóstico favorable y a menudo no precisa tratamiento. La EICH aguda de grado II es una enfermedad multiorgánica moderadamente grave que exige tratamiento inmunodepresor. La EICH aguda de grado III es una enfermedad multiorgánica grave y la de grado IV es un trastorno que amenaza la vida y a menudo acaba con ella ([tabla 163.1](#)).

La **profilaxis farmacológica** estándar de la EICH tras un alioinjerto no manipulado se apoya sobre todo en la administración después del trasplante de fármacos inmunodepresores como la ciclosporina, el tacrolimus o combinaciones de ambos, a menudo con metotrexato o prednisona, anticuerpos contra los linfocitos T, micofenolato de mofetilo (MMF) u otros fármacos inmunodepresores. La infusión de ciclofosfamida los días 3 y 5 después del trasplante se han propuesto como estrategia para deplecionar linfocitos T alorreactivos del donante que se activan, tras exponerse a antígenos del receptor. Este enfoque ha tenido éxito en pacientes sometidos a trasplantes haploidénticos. La infusión previa al trasplante de globulina antitimocítica (ATG) o anticuerpos monoclonales (AcM) como el alemtuzumab se utiliza



Fig. 163.2 Enfermedad de injerto contra huésped aguda. Erupción casi confluyente de máculas y pápulas eritematosas en un recién nacido inmunodeficiente tratado con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y transfusión de sangre no irradiada. (De Paller AS, Mancini AJ, editors: Hurwitz clinical pediatric dermatology, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, p 577.)

mucho para modular la alorreactividad de los linfocitos T del donante, en particular en los pacientes que han recibido un alioinjerto de un donante no emparentado o parcialmente compatible. Otro método que se ha usado ampliamente en la práctica clínica es eliminar los linfocitos T del injerto (**vaciado de linfocitos T**). Otros enfoques, a través de ensayos clínicos, se están utilizando para eliminar selectivamente los linfocitos T α/β , que se cree que son los responsables del desarrollo de la EICH, a la vez que se preservan los linfocitos T γ/δ con el fin de mantener el efecto de injerto contra leucemia (EICL) y la capacidad de combatir la infección. Cualquier forma de profilaxis de la EICH puede socavar por sí misma la reconstitución inmunitaria posterior al trasplante, lo que aumenta el riesgo de muertes relacionadas con infecciones. La eliminación de linfocitos T del injerto tradicionalmente se ha asociado a un mayor riesgo de recidiva de la leucemia en los pacientes que han recibido trasplantes de hermanos o de voluntarios no emparentados con el mismo HLA.

A pesar de la profilaxis, aparece una EICH aguda significativa en aproximadamente el 30% de los receptores de TCMH de un hermano compatible y en hasta el 60% de los receptores de TCMH de donantes no emparentados. Estos números son estimados y el riesgo actual de EICH aguda es muy variable, dependiendo de varios factores. El riesgo de desarrollar EICH está aumentado por el diagnóstico de una enfermedad maligna, edades avanzadas del donante y el receptor y en pacientes que reciben un alioinjerto sin manipular y la profilaxis de la EICH con solo un fármaco. El factor de riesgo más importante de la EICH aguda es la presencia de disparidades en las moléculas del HLA entre el donante y el receptor.

La EICH aguda suele tratarse al principio con glucocorticoides; alrededor del 40-50% de los pacientes muestra una respuesta completa a los corticoides. El riesgo de mortalidad relacionada con el trasplante es mucho mayor en los pacientes que no respondieron a los corticoides que en los que mostraron una respuesta completa. Se han obtenido resultados prometedores en niños con EICH aguda resistente a esteroides usando **celulas estromales mesenquimatosas**, que pueden amortiguar la respuesta inflamatoria asociada a la EICH aguda. Se han utilizado en pacientes con EICH aguda resistente a esteroides el MMF, la pentostatina o AcM dirigidos a moléculas expresadas en linfocitos T o citocinas liberadas durante la cascada inflamatoria (incluyendo infliximab y etanercept dirigidos a TNF, y tocilizumab dirigido a IL-6), que son la base de la fisiopatología de la EICH. No hay datos claros que muestren la superioridad de uno de estos enfoques sobre los otros. La **fototerapia extracorpórea** es otro tratamiento de segunda línea para la EICH y es más eficaz para la EICH de la piel. La sangre periférica de un paciente se expone a un compuesto fotosensible y luego a la luz ultravioleta. Las células se reinvierten en el paciente. Se cree que este proceso produce un aumento de la apoptosis de los linfocitos responsables de la EICH, así como un aumento de la regulación de las citocinas antiinflamatorias y de las células T reguladoras.

Tabla 163.1 Estadificación y graduación clínica* de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH)

ESTADIO	PIEL (SOLO ERITEMA ACTIVO)	HÍGADO (BILIRUBINA)	TRACTO GASTROINTESTINAL SUPERIOR	TRACTO GASTROINTESTINAL INFERIOR (DEPOSICIONES/DÍA)
0	Exantema de EICH no activo (eritematoso)	<2 mg/dl	Náuseas, vómitos o anorexia ausente o intermitente	Adultos: <500 ml/día o <3 deposiciones/día Niños: <10 ml/kg/día o <4 deposiciones/día
1	Exantema maculopapuloso <25% de SC	2-3 mg/dl	Náuseas, vómitos o anorexia persistente	Adultos: 500-999 ml/día o 3-4 deposiciones/día Niños: 10-19,9 ml/kg/día o 4-6 deposiciones/día
2	Exantema maculopapuloso del 25-50% de SC	3,1-6 mg/dl		Adultos: 1.000-1.500 ml/día o 5-7 deposiciones/día Niños: 20-30 ml/kg/día o 7-10 deposiciones/día
3	Exantema maculopapular >50% de SC	6,1-15 mg/dl		Adultos: >1.500 ml/día o >7 deposiciones/día Niños: >30 ml/kg/día o >10 deposiciones/día
4	Eritrodermia generalizada (>50% de SC) con formación de ampollas y descamación >5% de SC	>15 mg/dl		Dolor abdominal severo con o sin ileo o heces muy sanguinolentas (independientemente del volumen de las heces)

*Grado clínico general (basado en el compromiso más grave de los órganos diana):

Grado 0: sin estadio 1-4 de cualquier órgano.

Grado I: estadio 1-2 de la piel sin compromiso hepático, TGI superior o TGI inferior.

Grado II: erupción cutánea en estadio 3 y/o hígado en estadio 1 y/o TGI superior en estadio 1 y/o TGI inferior en estadio 1.

Grado III: estadio 2-3 del hígado y/o estadio 2-3 del TGI inferior, con estadio 0-3 de la piel y/o estadio 0-1 del TGI superior.

Grado IV: estadio 4 de la piel, el hígado o el TGI inferior, con estadio 0-1 del TGI superior.

TGI, tracto gastrointestinal; SC, superficie corporal.

De Harris AC, Young R, Devine S, et al: International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium, *Biol Blood Marrow Transplant* 22:4-10, 2016.

ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA

La EICH crónica aparece o persiste más de 3 meses después del trasplante y es la complicación tardía más frecuente del TCMH alógeno, con una incidencia aproximada del 25% en los niños. La EICH crónica es la principal causa de mortalidad y morbilidad sin relación con la recaída en los que han sobrevivido mucho tiempo con un TCMH. La EICH aguda se ha reconocido como el factor más importante que predice la aparición de la forma crónica de la enfermedad. El uso de voluntarios no emparentados compatibles como donantes, y el uso de sangre periférica como fuente de células madre, ha aumentado la incidencia y gravedad de la EICH crónica. Otros factores que predicen la aparición de la EICH crónica son las edades avanzadas del donante y el receptor, el donante femenino para un receptor masculino, el diagnóstico de neoplasia maligna y el uso de la irradiación corporal total (ICT) como parte del régimen preparatorio.

La EICH crónica es un trastorno de la regulación inmunitaria caracterizado por la producción de autoanticuerpos, el aumento del depósito de colágeno y la fibrosis, y por síntomas parecidos a los de los pacientes con enfermedades autoinmunitarias (tabla 163.2). Las citocinas predominantes en la fisiopatología de la EICH crónica suelen ser citocinas del tipo II, como la IL-4, la IL-5 y la IL-13. La IL-4 y la IL-5 contribuyen a la eosinofilia y a la hiperactividad del linfocito B con aumento de los títulos de IgM, IgG e IgE. Las gammapatías monoclonales asociadas indican una alteración de la regulación clonal. La EICH crónica depende del desarrollo y persistencia de linfocitos T del donante que no toleran al receptor. La maduración de las células madre trasplantadas dentro de un timo dañado podría llevar a errores en la selección negativa y a la producción de células que no toleran抗原s del receptor y, por tanto, son autorreactivas o, de forma más precisa, **reactivas frente al receptor**. Esta actividad inmunitaria continua da lugar a las manifestaciones clínicas que recuerdan a una enfermedad autoinmunitaria sistémica con lesiones cutáneas liquenoides y esclerodérmicas, síndrome seco, artritis,

contracturas articulares, bronquiolitis obliterante y degeneración de conductos biliares con colestasis.

Los pacientes con una EICH crónica que afecta solo a la piel y al hígado tienen una evolución favorable (figs. 163.3 y 163.4). La enfermedad multiorgánica extensa puede asociarse a una calidad de vida muy deteriorada, infecciones recidivantes asociadas a regímenes inmunosupresores prolongados para controlar la EICH y a una elevada mortalidad. La morbilidad y mortalidad son mayores en pacientes con un **inicio progresivo** de una EICH crónica que sigue directamente a una EICH aguda, intermedias en aquellos con un **inicio quiescente** tras la resolución de una EICH aguda y menores en los pacientes con un **inicio nuevo** sin una EICH aguda. La EICH crónica se puede clasificar como leve, moderada o grave, dependiendo de la extensión involucrada. La monoterapia con prednisona es el tratamiento estándar actualmente, aunque se han empleado otros tratamientos, como la fotoférésis extracorpórea, el MMF, los AcM anti-CD20 y la pentostatina, con un éxito variable. El tratamiento con mesilato de imatinib, que inhibe la síntesis de colágeno, ha sido eficaz en algunos pacientes con EICH crónica y características escleróticas. Como consecuencia de una inmunosupresión prolongada, los pacientes con una EICH



Fig. 163.3 Enfermedad crónica de injerto contra huésped (EICH), liquenoide. Después del trasplante de médula ósea, este niño tuvo EICH aguda y posteriormente desarrolló pápulas y placas escamosas cutáneas típicas del liquen plano. (De Paller AS, Mancini AJ, editors: Hurwitz clinical pediatric dermatology, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, p 577.)



Fig. 163.4 Enfermedad crónica de injerto contra huésped. Obsérvese la extensa alopecia del cuero cabelludo con discromía y numerosas placas esclerodérmicas del cuero cabelludo y la espalda. (De Paller AS, Mancini AJ, editors: Hurwitz clinical pediatric dermatology, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, p 579.)

Tabla 163.2 Hallazgos clínicos en la enfermedad de injerto contra huésped crónica

SISTEMAS ORGÁNICOS	SÍNTOMAS Y SIGNOS
Sistémico	Inmunodeficiencias e infecciones recidivantes
Piel	Liquen plano, esclerodermia, hiperpigmentación o hipopigmentación, eritema, pecas, ictiosis, ulceraciones Contracturas de flexión Cicatrices vaginales Onicólisis Pérdida de uñas
Pelo	Alopecia, cicatricial o no cicatricial
Boca	Síndrome de Sicca, liquen plano, despapilación de la lengua con abigarraciones, márgenes laterales con forma ondulada, xerostomía, mucocle
Articulaciones	Miositis/tendinitis difusa, artritis, contracturas
Ojos	Disminución del lagrimeo, esclerótica inyectada, conjuntivitis cicatricial, queratopatía
Hígado	Aumento de enzimas, colestasis, hepatomegalia, cirrosis
Tracto gastrointestinal	Retraso en el desarrollo, malabsorción, diarrea crónica Estenosis esofágica
Pulmones	Tos, disnea, respiración sibilante Bronquiolitis obliterante, estertores crónicos, neumotórax, fibrosis
Sangre	Trombocitopenia, eosinofilia, cuerpos de Howell-Jolly (disfunción esplénica)

crónica son particularmente proclives a las infecciones y deben recibir la profilaxis antibiótica adecuada, incluida la trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX). La EICH crónica se resuelve en la mayoría de los pacientes pediátricos, pero puede precisar 1-3 años de tratamiento inmunosupresor antes de que se pueda retirar el tratamiento sin que recidive la enfermedad. La EICH crónica promueve el desarrollo de neoplasias secundarias, en particular en pacientes con anemia de Fanconi, y tiene un importante impacto en la calidad de vida.

FRACASO DEL INJERTO

El fracaso del injerto es una complicación grave que expone a los pacientes a un riesgo alto de infección mortal. El **fracaso primario del injerto** se define como la imposibilidad de alcanzar un recuento de neutrófilos de 0,5 por $10^9/l$ después del trasplante. El **fracaso secundario del injerto** es la pérdida de los recuentos sanguíneos tras un asentamiento inicial transitorio de las células del donante. Las causas del fracaso del injerto tras un trasplante autógeno o alógénico son el trasplante de una dosis inadecuada de células madre (observada con mayor frecuencia en niños que reciben un trasplante de sangre de cordón) y las infecciones víricas, como el citomegalovirus o el virus del herpes humano del tipo 6, que a menudo se asocian a la activación de los macrófagos del receptor. Sin embargo, el fracaso del injerto tras un trasplante alógénico se debe, sobre todo, a un rechazo inmunitario del injerto por parte de los linfocitos T residuales del receptor que sobreviven al régimen acondicionador.

El **diagnóstico** del fracaso del injerto debido a un mecanismo inmunitario se basa en el examen de la sangre periférica y de un aspirado y biopsia de la médula ósea, junto al análisis molecular del estado químérico. La persistencia de linfocitos del huésped en los receptores de trasplantes alógenos con fracaso del injerto indica un rechazo inmunitario. El riesgo de rechazo del injerto inmunitario es mayor en los pacientes con discordancias en el HLA, injertos en los que se han eliminado los linfocitos T, regímenes acondicionadores de menor intensidad y trasplantes de escasas células madre, y en los receptores sensibilizados a los antígenos del HLA o, con menor frecuencia, a antígenos de histocompatibilidad secundarios. La alosensibilización surge como consecuencia de transfusiones anteriores de hemoderivados y se observa en particular en receptores con anemia aplásica, anemia falciforme y talasemia. En el TCMH para enfermedades no malignas, como las mucopolisacaridoses, el fracaso del injerto también lo facilita la falta de un tratamiento previo con fármacos citotóxicos e inmunosupresores. En la talasemia, el fracaso del injerto también lo favorece la expansión de células hematopoyéticas del receptor. La profilaxis de la EICH con metotrexato, un antimetabolito, y la profilaxis frente a las infecciones con TMP/SMX o ganciclovir también pueden retrazar el asentamiento del injerto.

El **tratamiento** del fracaso del injerto suele exigir la eliminación de todas las posibles sustancias mielotóxicas del régimen terapéutico y el intento de un ensayo corto con factores de crecimiento hematopoyéticos, como el factor estimulante de colonias de granulocitos. Con frecuencia se emplea un segundo trasplante, habitualmente precedido de un régimen muy inmunosupresor, para rescatar a los pacientes que experimentan un fracaso del injerto. Los regímenes de intensidad alta se toleran generalmente mal si se administran menos de 100 días después de un trasplante debido a los efectos tóxicos acumulados, pero este riesgo debe equilibrarse con el riesgo de infección por neutropenia y linfocitopenia prolongadas.

ENFERMEDAD VENOOCCLUSIVA

La enfermedad hepática venooclusiva (EVO), también conocida como **síndrome de obstrucción sinusoidal**, debutá con hepatomegalia, dolor en el cuadrante superior derecho y pérdida de peso con retención de líquido y ascitis. Es el resultado de un daño epitelial dentro del hígado, que puede progresar a disfunción multiorgánica. El inicio suele ser antes de 30 días después del trasplante, con una incidencia de alrededor del 15% dependiendo de la intensidad del protocolo de acondicionamiento. Los factores de riesgo son la edad baja, la enfermedad hepática anterior (fibrosis, cirrosis), la radiación abdominal, los trasplantes repetidos, el neuroblastoma, la osteopetrosis y la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar. La forma grave de EVO tiene una mortalidad elevada (mayor de un 80%) sin tratamiento.

Como profilaxis se ha utilizado tradicionalmente ácido ursodesoxicólico y ocasionalmente heparina; solo la **defibrotida** ha demostrado cierta eficacia en la prevención y el tratamiento de la enfermedad venooclusiva. Un estudio en tercera fase demostró mejoría en la supervivencia y la tasa de respuesta a la EVO en pacientes tratados con defibrotida. La defibrotida es una combinación de oligodesoxirribonucleótidos porcinos que reduce la actividad procoagulante que potencia las propiedades fibrinolíticas de las células endoteliales. La defibrotida está aprobada por la Food and Drug

Administration (FDA) para el tratamiento de la EVO en pacientes adultos y pediátricos con disfunción renal o pulmonar después del TCMH. La defibrotida se utiliza a menudo como profilaxis en Europa, con datos que muestran su eficacia, pero este uso aún no está aprobado en Estados Unidos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 164

Complicaciones infecciosas del trasplante de células madre hematopoyéticas

Anna R. Huppler

Los receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas (TCMH) experimentan una inmunodeficiencia transitoria pero profunda. El riesgo de infección depende de la etapa posterior al trasplante (preinjerto y postinjerto), la inmunosupresión en curso, la interrupción de las funciones de barrera (catéteres permanentes, enfermedad de injerto contra huésped [EICH], mucositis) y las infecciones preexistentes (Fig. 164.1). Los enfoques de manejo pueden incluir el uso de antimicrobianos profilácticos, antimicrobianos preventivos para la infección antes de la enfermedad sintomática o el tratamiento antimicrobiano de la infección documentada o sospechada.

Inmediatamente después del trasplante, la ausencia o escasez de neutrófilos (**neutropenia**) hace que los pacientes sean proclives a las infecciones bacterianas y micóticas. En consecuencia, la mayoría de los centros comienza el tratamiento antipseudomonas y antimicótico profiláctico durante el régimen acondicionador. A pesar de estas medidas profilácticas, la mayoría de los pacientes presenta fiebre y signos de infección en el periodo temprano posterior al trasplante. Los microorganismos patógenos más frecuentes son bacterias gramnegativas entéricas y hongos. Una vía venosa central, que se emplea habitualmente en todos los niños con TCMH, es un factor de riesgo significativo de infecciones. Las especies de estafilococos y *Candida* son las más frecuentes en las infecciones relacionadas con catéteres (v. cap. 206). Las cepas multirresistentes a fármacos de *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* son un problema emergente, con una prevalencia altamente variable entre los centros. Las enfermedades graves de las vías respiratorias inferiores causadas por virus respiratorios estacionales, como la influenza, el virus respiratorio sincitial (VRS), el virus de la parainfluenza y el metapneumovirus humano, pueden producirse durante la fase previa o posterior al injerto. Las directrices publicadas por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos abordan el manejo de la fiebre y la neutropenia después del TCMH.

Los receptores de TCMH siguen teniendo un mayor riesgo de sufrir infecciones graves, incluso después de normalizarse el recuento de neutrófilos, debido a la prolongada depresión de la función y el número de linfocitos T. Las manifestaciones de la EICH, así como la terapia de inmunosupresión asociada, son un factor adicional para las infecciones virales y micóticas oportunistas. Después de un trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU), las infecciones son la consecuencia de un asentamiento lento del injerto y de la virginidad de los linfocitos T. En trasplantes haploidénticos, la deplección de linfocitos T produce un aumento del riesgo de infección en los primeros 4-6 meses. Los receptores de este tipo de trasplante, así como los que reciben TSCU, no presentan el beneficio de la transferencia adoptiva de linfocitos T derivados del donante, con experiencia antigenética. Para los receptores de TCMH después del injerto, la enfermedad micótica invasiva, los herpesvirus y las infecciones por adenovirus representan una complicación amenazante para la vida que afecta significativamente a los resultados. Otros patógenos que se han de considerar son las micobacterias no tuberculosas, virus BK, *Clostridium difficile* y norovirus.

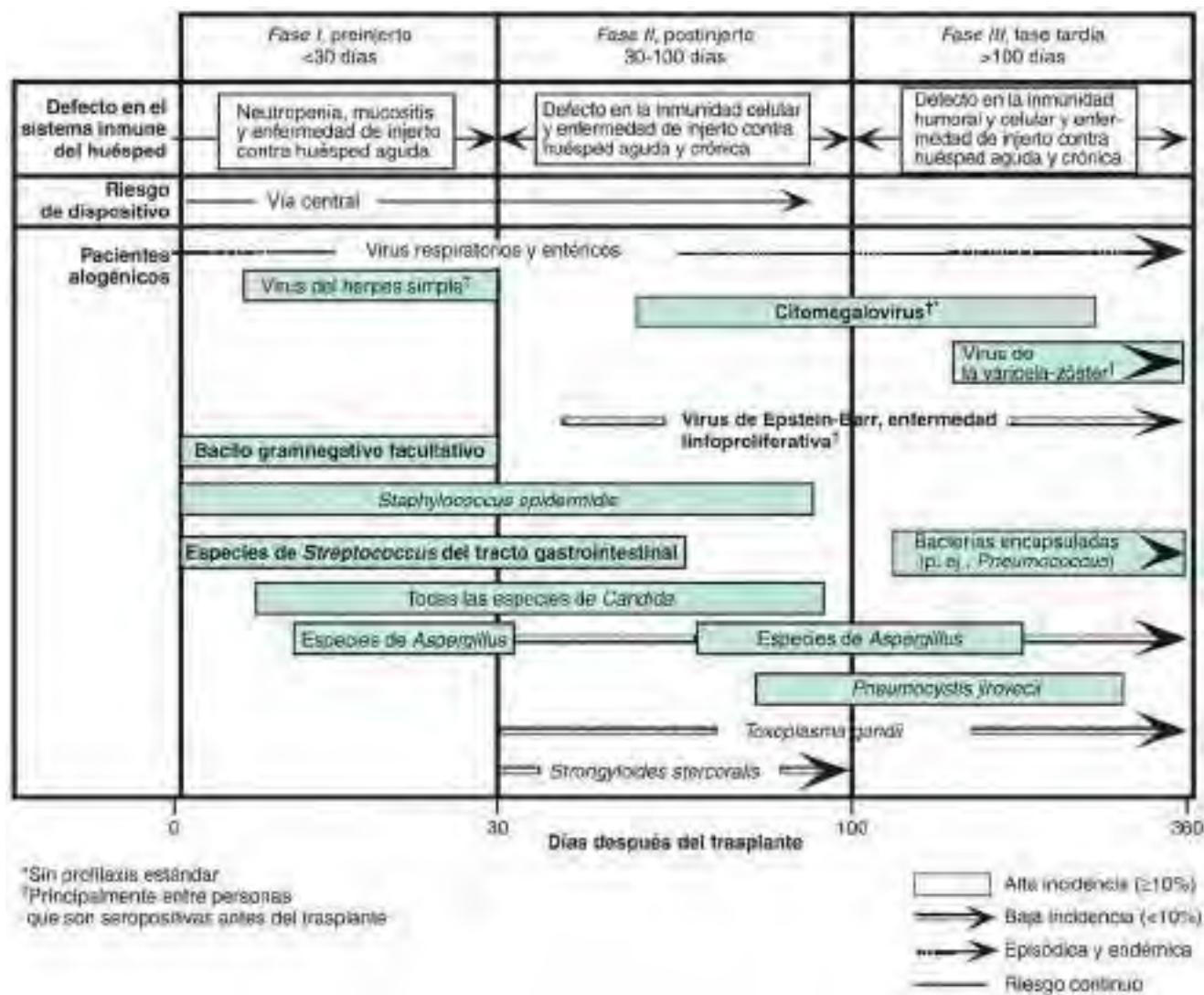


Fig. 164.1 Fases de las infecciones oportunistas entre los receptores de TCMH alógenicos. (De los Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic sickle cell transplant recipients, MMWR 49(RR-10):1-128, 2000.)

La **enfermedad micótica invasiva (EMI)** sigue siendo una causa significativa de morbilidad y mortalidad infecciosa en los receptores alógenos de TCMH. Se considera el tratamiento empírico de la EMI para los pacientes con TCMH con fiebre persistente a pesar de 96 horas de tratamiento antibiótico de amplio espectro. Los organismos más comunes son las especies de *Aspergillus* y *Candida*. Las infecciones también se dan con hongos que no son *Aspergillus*, incluyendo especies de *Mucor* y *Rhizopus* (entre otros agentes de mucormicosis), *Fusarium* y *Scedosporium*. *Pneumocystis jirovecii* es una causa única e incultivable de neumonía micótica en pacientes inmunocomprometidos. A pesar de la administración rápida e intensiva de fármacos antimicóticos, los casos demostrados de EMI continúan teniendo tasas de mortalidad del 20-70%. La EMI se puede presentar de forma temprana después del trasplante, aunque existe un cambio hacia la presentación de la infección en el periodo posterior al injerto en presencia de EICH. El riesgo de sufrir una EMI está influenciado sobre todo por una historia de infecciones micóticas previas, la duración de la neutropenia, el tratamiento corticoideo, el daño de la mucosa (EICH, la infección por CMV posterior al trasplante, las infecciones víricas de vías respiratorias) y, para la candidiasis, la presencia de catéter venoso central.

La **candidiasis diseminada** se presenta frecuentemente como una infección asociada a un catéter venoso central. Sin embargo, hasta el 50% de los pacientes con candidiasis diseminada no presentan hemocultivos positivos. Los pacientes con y sin candidemia pueden tener infección de órganos normalmente estériles, incluyendo hígado, bazo, riñón, cerebro, corazón y ojos. Las tasas de mortalidad en las series pediátricas oscilan entre el 10 y el 25%. Las **equinocandinas** (micafungina, caspofungina) son los fármacos iniciales de elección para la candidiasis en pacientes inmunocomprometidos.

La forma más común de presentación de la **aspergilosis invasiva** es la aspergilosis pulmonar. La mucosa de la vía aérea superior (nariz y senos) puede ser también el lugar de infección inicial. La infección progresó desde el pulmón o los senos paranasales por extensión directa a través de los tejidos o por invasión de los vasos, lo que da lugar a una diseminación hematogena al cerebro y otros órganos. El primer hallazgo radiológico clásico de la enfermedad son uno o más pequeños nódulos pulmonares (figs. 164.2 y 164.3). A medida que un nódulo se agranda, el denso núcleo central del tejido puede verse rodeado de edema o hemorragia, formando un borde borroso conocido como el *signo del halo*. Cuando la función de la médula ósea se recupera, el core central se puede cavitarse, creando el *signo de media luna*. Desafortunadamente, los signos radiográficos, incluyendo el signo del halo, el signo de media luna y la cavitación, tienen baja sensibilidad en pacientes pediátricos. Se utilizan criterios clínicos para diagnosticar EMI probada o probable, que requieren datos microbiológicos directos o indirectos. El diagnóstico directo basado en el cultivo requiere procedimientos invasivos, como la endoscopia de los senos paranasales o la biopsia de pulmón. Las medidas indirectas, conocidas como biomarcadores fúngicos, se utilizan en pacientes adultos con TCMH para detectar o diagnosticar la aspergilosis. Hay menos datos disponibles para los pacientes pediátricos, y actualmente ninguna guía importante apoya el uso rutinario de biomarcadores fúngicos para diagnosticar la enfermedad en niños inmunocomprometidos. El **galactomanano** del suero o del líquido de lavado broncoalveolar es un componente prometedor de las estrategias diagnósticas actuales debido a su alto valor predictivo negativo para la aspergilosis; sin embargo, la falta de detección de mucormicosis limita su utilidad como prueba diagnóstica única. Otras pruebas utilizadas en



Fig. 164.2 Aspergilosis angioinvasiva. A, La radiografía posteroanterior muestra múltiples nódulos en los pulmones (flechas). B, La sección de la TC al nivel del bronquio intermedio muestra un nódulo rodeado por un halo de atenuación de vidrio esmerilado (flechas). (De Haaga JR, Boll DT, editors: CT and MRI of the whole body, ed 6, vol 1, Philadelphia, 2017, Elsevier, p. 933.)



Fig. 164.3 Aspergilosis angioinvasiva. La sección de la TC al nivel de la tráquea inferior muestra una consolidación con una cavitación excéntrica y un signo de media luna de aire (flechas). Este hallazgo en este paciente neutropénico es altamente diagnóstico de aspergilosis angioinvasiva. (De Haaga JR, Boll DT, editors: CT and MRI of the whole body, ed 6, vol 1, Philadelphia, 2017, Elsevier, p. 933.)

pacientes adultos, como la (1→3)- β -D-glucano, no están suficientemente estudiadas para su uso rutinario en pacientes pediátricos.

La prevención de las infecciones fúngicas incluye el aislamiento del paciente en una habitación con flujo laminar o con presión positiva. Se recomienda la profilaxis universal para prevenir la neumonía por *Pneumocystis* hasta el retorno de la función de los linfocitos T en pacientes con TCMH; el agente principal para la profilaxis es la trimetoprima/sulfametoaxazol. Los agentes alternativos son la pentamidina, la dapsona y la atovacuona. Para la prevención y el tratamiento de otras EMI se utiliza la anfotericina B liposomal, compuestos de azoles (itraconazol, voriconazol, posaconazol) y equinocandinas (caspofungina, micafungina). El **voriconazol** es el tratamiento de elección para los pacientes adultos con una aspergilosis invasiva, pero lograr niveles adecuados de depresión puede ser un desafío en niños pequeños. Los agentes de la mucormicosis son resistentes a la mayoría de los medicamentos de azoles y equinocandina, lo que hace que la **anfotericina B** liposomal sea el medicamento inicial de elección. A menudo, la EMI no responde satisfactoriamente a los fármacos antimicóticos solamente, y la infección puede persistir hasta que se recupere la función inmune.

Los virus del herpes, incluyendo el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus del herpes simple (VHS1 y VHS2) y el virus de la varicela-zóster (VVZ), son patógenos que pueden causar una enfermedad significativa después del TCMH. Debido a que los virus del herpes pueden establecer latencia en el huésped humano, la infección sintomática puede ocurrir a partir de la reactivación viral, así como de la adquisición de la infección del donante o *de novo*. La susceptibilidad inicial a la enfermedad y la viremia antes del desarrollo de los síntomas se puede establecer con un seguimiento de laboratorio (serología donante-receptor antes del trasplante, seguimiento de la carga viral después del trasplante), y puede servir de base para la toma de decisiones sobre el tratamiento profiláctico y preventivo antiviral.

La **infección por CMV** sigue siendo la complicación vírica más común y potencialmente grave en los pacientes que reciben TCMH alogénico. Los

factores de riesgo para una viremia por CMV incluyen la seropositividad del receptor, TSCU y EICH aguda. El período de máximo riesgo de enfermedad por el CMV es de 1-4 meses tras el trasplante. La presentación tardía de la enfermedad por CMV está asociada con EICH. Hasta que se desarrollen respuestas de linfocitos T específicas frente al CMV varios meses después del trasplante, la infección por el CMV puede dar lugar a una variedad de síndromes, como fiebre, leucopenia, trombocitopenia, hepatitis, neumonitis, retinitis, esofagitis, gastritis y colitis. La neumonía por CMV se ha publicado que aparece en hasta el 15-20% de los receptores de trasplantes de médula ósea, con una letalidad del 85% en la ausencia de tratamiento temprano. La taquipnea, la hipoxia y la tos seca señalan una afectación respiratoria. La radiografía de tórax revela a menudo infiltrados intersticiales o reticulonodulares bilaterales, que comienzan en la periferia de los lóbulos inferiores y se propagan en sentido centripeto y superior. La afectación digestiva del CMV puede provocar úlceras en el esófago, estómago, intestino delgado y colon con complicaciones de hemorragia o perforación. Las infecciones mortales por CMV a menudo se asocian con viremia persistente y compromiso multiorgánico.

La enfermedad provocada por el CMV **se ha evitado** en gran medida mediante la profilaxis o método preventivo. La profilaxis se basa en la administración de fármacos antivíricos a todos los pacientes trasplantados en riesgo durante una media de duración de 3 meses tras el trasplante. Los principales inconvenientes de este método son la toxicidad farmacológica, la aparición de una enfermedad tardía por el CMV tras la retirada de la profilaxis, el tratamiento innecesario de pacientes en los cuales no se habría reactivado la infección por el CMV y la menor relación coste-eficacia. El tratamiento preventivo pretende ponerse en práctica solo en los pacientes con reactivación del CMV y que, por ello, tienen riesgo de presentar la enfermedad patente; comienza tras detectarse el CMV en la sangre, pero antes de que se desarrolle ningún síntoma. El principal inconveniente de esta estrategia es la necesidad de una vigilancia seriada del CMV por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre. La primera línea terapéutica es normalmente ganciclovir con foscarnet como alternativa para cepas resistentes o intolerancia al ganciclovir.

La **enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT) relacionada con el VEB** es una complicación importante en los TCMH y los trasplantes de órganos sólidos. En los pacientes que reciben TCMH, los procedimientos selectivos de linfocitos B ahorradores-depleción de linfocitos T y el uso de linfocitos HLA parcialmente compatibles con la familia y donantes no relacionados son factores de riesgo para el desarrollo de ELPT. La ELPT suele presentarse en los primeros 4-6 meses después del trasplante como linfoma B de células grandes difuso, de alto grado, y que puede ser oligoclonal o monoclonal. Las altas cargas virales de VEB en sangre por PCR predicen el desarrollo de ELPT. El tratamiento estándar de la ELPT incluye la reducción de la inmunosupresión, anticuerpos monoclonales dirigidos contra el CD20 en los linfocitos B (rituximab) o quimioterapia citotóxica. Las estrategias profilácticas con rituximab se utilizan generalmente para los receptores VEB positivos durante el acondicionamiento para el TCMH. El diagnóstico histológico de la ELPT es necesario para evaluar la aparición de neoplasias en las que las células son CD19⁺ pero CD20⁻, eliminando así la susceptibilidad al rituximab.

La **infección diseminada por adenovirus** es una complicación muy grave de los receptores de TCMH. Las manifestaciones clínicas son fiebre, hepatitis, enteritis, meningoencefalitis y neumonía. Los niños pequeños o los receptores donde las células del donante son vírgenes para adenovirus (injertos de linfocitos T deplecionados o TSCU) tienen un riesgo particular de sufrir esta complicación. El diagnóstico se basa en la demostración de altas cargas virales por PCR en sangre o en la recuperación del virus en las

biopsias tisulares. Para el tratamiento farmacológico de las infecciones por adenovirus se utiliza el antiviral cidofovir, que tiene una toxicidad renal significativa y una potencia limitada a la hora de controlar la replicación viral. Se está investigando una vía alternativa de administración de este fármaco, como la vía enteral. La recuperación de la función del sistema inmune está asociada con una mejora de la supervivencia con infección diseminada por adenovirus.

En los anfitriones inmunodeprimidos, la infección viral grave, incluyendo la ELPT y la infección por adenovirus, se origina por un déficit de **linfocitos T citotóxicos** (LTC). Esta observación proporcionó la base para la obtención de estrategias de tratamiento celular adoptivo para restaurar la competencia inmunitaria específica frente a virus. Múltiples protocolos están en desarrollo y disponibles en algunos centros para la rápida generación de líneas LTC específicas de origen donante o de terceros.

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

Capítulo 165

Efectos tardíos del trasplante de células madre hematopoyéticas

Rachel A. Phelan y David Margolis

El trasplante pediátrico de células madre hematopoyéticas (TCMH) se considera un tratamiento estándar para una serie de afecciones malignas y no malignas. El tratamiento generalmente implica la exposición a quimioterapia y ocasionalmente a radiación para estimular el injerto de células madre del donante y prevenir el rechazo del donante y del receptor. El periodo de tiempo inmediatamente después del trasplante está asociado con el riesgo de una serie de complicaciones agudas graves, que incluyen la inmunosupresión profunda, el riesgo subsiguiente de infección, enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) y toxicidades en los órganos. Afortunadamente, se han logrado avances significativos en las estrategias de cuidados de apoyo para reducir el riesgo de complicaciones agudas y tratarlas de manera más eficaz si surgen. Esto ha tenido como resultado un número creciente de pacientes pediátricos que después de un TCMH consiguen una supervivencia a largo plazo. El número total estimado de supervivientes de TCMH en 2009 fue de 108.900, y se espera que se multiplique por cinco para el año 2030, hasta 502.000. De estos supervivientes, aproximadamente el 14% (64.000) en 2030 habrá recibido un trasplante en la infancia (menores de 18 años de edad).

La exposición a la quimioterapia, radiación o a ambas coloca a los pacientes en riesgos a largo plazo similares a los de la población con cáncer pediátrico; las altas dosis y tipos de quimioterapia y radiación a menudo amplifican el riesgo de problemas como la insuficiencia ovárica/infertilidad y dificultades neurocognitivas. Se ha demostrado que la irradiación corporal total (ICT) aumenta drásticamente el riesgo de complicaciones tardías después del trasplante. Además, los efectos tardíos pueden ser aditivos si el paciente recibió terapia antes del TCMH para su neoplasia maligna subyacente. Asimismo, la indicación para el trasplante en pacientes pediátricos no siempre está relacionada con la malignidad, sino más bien con una inmunodeficiencia subyacente, el síndrome de insuficiencia de la médula ósea o un trastorno metabólico. Estos pacientes están potencialmente en riesgo de sufrir efectos tardíos relacionados con esta enfermedad subyacente sola y requieren diferentes tipos de monitorización.

Básicamente, cada sistema de órganos puede verse afectado por los efectos a largo plazo de la terapia, y cada uno de ellos debe ser considerado cuando se somete a la vigilancia de efectos tardíos ([tabla 165.1](#)). Como resultado de la creciente evidencia de la importancia del cuidado de por vida para los supervivientes de TCMH, múltiples grupos han publicado recientemente pautas de consenso para ayudar en el cuidado de esta población de pacientes. A medida que el campo de la supervivencia continúa expandiéndose, proponemos la siguiente referencia para recomendaciones en tiempo real basadas en la evidencia del **Children's Oncology Group**: <http://survivorshipguidelines.org>.

EFEKTOS ENDOCRINOLÓGICOS

Los niños que reciben un TCMH antes de la pubertad pueden sufrir un **retraso del crecimiento**, lo que impide alcanzar la altura final de adulto determinada por los genes. La reducción de la velocidad de crecimiento es similar en los niños y en las niñas, y es más frecuente en los pacientes que han recibido una ICT como parte del régimen preparatorio. La EICH crónica y su tratamiento con corticoides pueden contribuir a un retraso en el crecimiento.

La alteración del crecimiento de los pacientes que reciben ICT es el resultado sobre todo de la lesión directa de los cartílagos de crecimiento y el efecto de la ICT sobre el eje hipotálamo-hipofisario, lo que lleva a una producción baja de **hormona del crecimiento** (GH). El déficit de GH puede corregirse, al menos parcialmente, mediante la administración de un tratamiento hormonal de restitución. Debe hacerse una evaluación anual del crecimiento en todos los niños tras un TCMH. Los niños que muestran una menor velocidad de crecimiento deben estudiarse más mediante un examen de la edad ósea y de la secreción de GH en respuesta a estímulos farmacológicos.

El uso de la ICT durante el régimen preoperatorio incluye la glándula tiroides en el campo de irradiación y puede dar lugar a un **hipotiroidismo**. Los niños más pequeños tienen mayor riesgo de hipotiroidismo. Los regímenes preparatorios a base solo de quimioterapia tienen muchos menos efectos adversos sobre la función tiroidea normal. La zona lesionada por la radiación está al nivel de la glándula tiroides, en lugar de la hipofisis o el hipotálamo. El tratamiento con tiroxina es muy eficaz para el hipotiroidismo manifiesto. La incidencia acumulada de hipotiroidismo aumenta con el tiempo, lo que subraya la importancia de los estudios anuales de la función tiroidea.

Las hormonas gonadales son fundamentales para el crecimiento puberal normal, así como para el desarrollo de las características sexuales secundarias. Una proporción significativa de pacientes que reciben regímenes preparatorios con ICT, así como altas dosis de agentes alquilantes, muestran un **desarrollo tardío de las características sexuales secundarias** debido a un fracaso primario ovárico o testicular. La evaluación de laboratorio de estos pacientes revela un aumento de la hormona estimulante del folículo y de la hormona luteínica con reducción de las concentraciones séricas de estradiol y testosterona. En estos pacientes está indicado un seguimiento cuidadoso con una evaluación anual de las puntuaciones en la escala de maduración sexual (Tanner) y de la función endocrina. El complemento de hormonas gonadales es útil en la insuficiencia gonadal primaria, y se administra junto a la GH para evitar el crecimiento puberal precoz. La **infertilidad** en la edad adulta es un problema común en estos niños, en especial aquellos que son sometidos a un acondicionamiento mieloablativo tradicional para el TCMH. El uso de regímenes de intensidad reducida puede preservar la fertilidad en un elevado número de pacientes, aunque los regímenes varían y los estudios son limitados.

La **salud ósea** de los supervivientes de TCMH también puede verse afectada por cambios hormonales, así como por prácticas de estilo de vida, como el ejercicio inadecuado y/o la ingesta dietética de vitamina D. Las exposiciones previas, incluido el uso de corticoides, pueden provocar cambios en la densidad ósea y predisponer al desarrollo de necrosis avascular. Las exploraciones por absorciometría dual de rayos X (DXA) se incorporan rutinariamente a la atención de aquellos pacientes en riesgo de tener una baja densidad mineral ósea.

EFEKTOS CARDIOVASCULARES

Los supervivientes de TCMH infantil están en riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares en el futuro. Esta población puede ser propensa a desarrollar **síndrome metabólico** (dislipidemia, hipertensión, diabetes mellitus, obesidad), especialmente aquellos con antecedentes de exposición a ICT y posteriores alteraciones hormonales. Las exposiciones anteriores, como la quimioterapia con antraciclina y la radiación torácica, aumentan aún más el riesgo de **miocardiopatía**, así como de **aterosclerosis**. Como resultado, se deben realizar exámenes antropométricos, imágenes y cribados de laboratorio rutinarios en los supervivientes de TCMH infantil para evaluar y monitorear su salud cardiovascular.

NEOPLASIA MALIGNA SECUNDARIA

El riesgo global de aparición de una **forma secundaria de cáncer** es significativamente mayor tras un TCMH que en la población general. Aunque pocos estudios han analizado en concreto a pacientes pediátricos, los datos disponibles indican que la incidencia acumulada de una segunda neoplasia muestra una tendencia ligera pero continua a aumentar con el tiempo. Se debe considerar el desarrollo de síndrome mielodisplásico y de leucemias secundarias en pacientes que han sobrevivido a TCMH. Se han identificado varios tipos de tumores secundarios en pacientes que han recibido un TCMH. Las neoplasias diagnosticadas con mayor frecuencia son el carcinoma tiroideo, los tumores encefálicos y los cánceres epiteliales. Se ha publicado que una edad más temprana, el sexo masculino, el uso de ICT durante el

Tabla 165.1

Resumen de efectos tardíos después de un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) en la infancia

EXPOSICIÓN	EFECTO TARDÍO*	EXPOSICIÓN	EFECTO TARDÍO*
Experiencias generales del TCMH	Alteraciones dentales Toxicidad renal Toxicidad hepática Baja DMO Necrosis avascular Riesgo aumentado de cánceres secundarios Efectos psicosociales/calidad de vida adversos Trastornos de la salud mental, comportamientos de riesgo Poca habilidad psicosocial por el dolor o la fatiga	EXPOSICIONES PRETRASPLANTE (NO ENUMERADAS ANTERIORMENTE)	Toxicidad cardiaca LMA/SMD relacionados con la terapia Toxicidad pulmonar Déficit neurocognitivo Leucoencefalopatía Déficit neurocognitivo Leucoencefalopatía Toxicidad renal Baja DMO Catarata Baja DMO Necrosis avascular Déficit neurocognitivo Leucoencefalopatía Enfermedad cerebrovascular Catarata Alteraciones craneofaciales Alteraciones dentarias, xerostomía Deficiencia de GH Hipotiroidismo, nódulo tiroideo Aumento de la obesidad Pubertad precoz Tumor cerebral Toxicidad cardíaca Escoliosis/cifosis, problemas musculoesqueléticos
ACONDICIONAMIENTO DEL TRASPLANTE		Radiación craneal†	
Agente alquilante	Cataratas (busulfán) Fibrosis pulmonar (busulfán) Toxicidad renal Toxicidad del tracto urinario Disfunción gonadal LMA/SMD relacionados con la terapia Cáncer de vejiga LMA/SMD relacionados con la terapia Ototoxicidad Toxicidad renal Toxicidad gonadal	Radiación espinal (junto con la dosis craneal)	Xeroftalmia Xerostomía, alteraciones dentales Toxicidad pulmonar Estenosis gastrointestinal Estenosis genitourinaria Cambios de la piel y flexuras Inmunodeficiencia Cánceres secundarios, sobre todo de piel, orales, cervicales y linfomas Activador de la tirosina cinasa
Epipodofilotoxina** Agentes de uniones cruzadas e intersectantes del ADN (p. ej., platino, metales pesados) ICT†	Deficiencias neurocognitivas Leucoencefalopatía Catarata Alteraciones dentales Deficiencia de GH Hipotiroidismo, nódulo tiroideo Toxicidad pulmonar Hipoplasia del tejido mamario Toxicidad cardíaca Toxicidad renal Disfunción gonadal Diabetes Dislipemia Problemas del crecimiento musculoesquelético Cánceres secundarios	DESPUÉS DEL TRASPLANTE (NO ENUMERADAS ANTERIORMENTE)	Toxicidad aguda cardíaca, pero que no causa cardiotoxicidad tardía
		EICH crónica	Xeroftalmia Xerostomía, alteraciones dentales Toxicidad pulmonar Estenosis gastrointestinal Estenosis genitourinaria Cambios de la piel y flexuras Inmunodeficiencia Cánceres secundarios, sobre todo de piel, orales, cervicales y linfomas Activador de la tirosina cinasa
		OTRAS EXPOSICIONES	Hepatitis C, VIH

DMO, densidad de médula ósea; EICH, enfermedad de injerto contra huésped; GH, hormona del crecimiento; LMA/SMD, leucemia mieloide aguda/síndrome mielodisplásico; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

*Centrado en aquellos efectos que pueden aparecer o persistir incluso después del cese de la terapia.

†Cuando se da la dosis total, el riesgo es mayor para una sola dosis frente a las dosis fraccionadas de irradiación corporal total (ICT); hoy en día no se usa una dosis de ICT mieloablativa (mayor de 500 cG).

‡Los efectos enumerados están más probablemente asociados con dosis utilizadas en supervivientes de TCMH (p. ej., aquellos que reciben tratamiento para leucemia, menor de 25 Gy); los efectos tardíos son más propensos si se da ICT.

**Incluido etopósido y tenipósido.

De Chow EJ, Anderson L, Baker KS, et al: Late effects surveillance recommendations among survivors of childhood hematopoietic cell transplantation: a Children's Oncology Group report, *Biol Blood Marrow Transplant* 22:783-784, 2016.

régimen preparatorio, la EICH crónica y una predisposición genética intrínseca a padecer cáncer (anemia de Fanconi) son factores de riesgo de neoplasias malignas secundarias tras el TCMH. Los exámenes físicos de rutina, incluyendo los exámenes anuales de la piel en aquellos que recibieron ICT, son importantes en el cuidado de estos pacientes.

ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED

En el periodo posterior al trasplante, múltiples estudios han demostrado que la calidad de vida se ve gravemente afectada por la presencia de la EICH, que es un problema que también es exclusivo de la TCMH (v. cap. 163).

OTROS EFECTOS

Los pacientes con TCMH también pueden experimentar complicaciones relacionadas con su función pulmonar, función renal, salud dental y sistema gastrointestinal, a menudo relacionadas con exposiciones anteriores, así como con su régimen de acondicionamiento. También es importante señalar que los supervivientes a largo plazo deben ser monitoreados para detectar problemas psicológicos, debido a sus condiciones de salud subyacentes anteriores y actuales. Es posible que necesiten ayuda adicional

en sus estudios y vida profesional. Estos pacientes también suelen estar en mayor riesgo de depresión y ansiedad; las evaluaciones psicosociales anuales pueden identificar a los supervivientes que necesitan terapia adicional o medicación psicotrópica. Los padres también pueden tener estrés pos-traumático debido a la experiencia.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Ciertas poblaciones de pacientes que se someten a un TCMH tienen un mayor riesgo de sufrir efectos tardíos. Los niños pequeños parecen tener un mayor riesgo de complicaciones tardías relacionadas con la ICT, especialmente las relacionadas con el crecimiento, la función tiroidea y la neurocognición. Los pacientes con una **afección genética subyacente** también deben ser monitorizados más de cerca por las consecuencias específicas de la terapia, como neoplasias malignas secundarias específicas en la población con anemia de Fanconi causadas por un defecto subyacente de reparación del ADN y pacientes con anemia drepanocítica y talasemia que están predisponentes a la sobrecarga de hierro.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 166

La alergia y las bases inmunitarias de las enfermedades atópicas

Cezmi A. Akdis y Scott H. Sicherer

Los pacientes alérgicos o atópicos tienen un estado alterado de reactividad frente a antígenos ambientales y alimentarios frecuentes que no causan reacciones clínicas en las personas no afectadas. Los pacientes con alergia clínica suelen producir anticuerpos immunoglobulina E (IgE) frente a los antígenos que desencadenan su enfermedad. El término *alergia* representa la expresión clínica de las enfermedades alérgicas mediadas por la IgE que tienen una predisposición familiar y que se manifiestan en forma de hiperreactividad en sus órganos diana, como el pulmón, la piel, el tubo digestivo y la nariz. En los últimos decenios, el aumento significativo de la prevalencia de las enfermedades alérgicas se ha atribuido a cambios en factores ambientales como la exposición al tabaco, la contaminación ambiental, los alérgenos de interior y exterior, los virus respiratorios, la obesidad y, quizás, la menor frecuencia de ciertas enfermedades infecciosas (hipótesis de la higiene).

ELEMENTOS CLAVE DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Alérgenos

Los alérgenos son casi siempre proteínas, pero no todas las proteínas son alérgenos. Para que un antígeno proteínico muestre actividad alergénica ha de inducir la producción de IgE, lo que debe llevar a una respuesta de hipersensibilidad de tipo I tras posteriores exposiciones a la misma proteína. Las propiedades bioquímicas del alérgeno, los factores estimuladores de la respuesta inmunitaria innata que hay alrededor de las sustancias alergénicas en el momento de la exposición, la estabilidad del alérgeno en los tejidos, el sistema digestivo, la piel o la mucosa y la dosis y el tiempo de estancia en los órganos linfáticos durante la interacción con el sistema inmunitario pueden hacer que un antígeno se convierta en un alérgeno. Esto los distingue de las respuestas a los antígenos generales, que inducen un estado de reactividad inmunitaria sin la producción asociada de IgE.

La mayoría de los alérgenos son proteínas con masas moleculares de 10-70 kD. Las moléculas <10 kD no deberían entrecruzar moléculas de anticuerpos IgE adyacentes sobre las superficies de los mastocitos o los basófilos. La mayor parte de las moléculas >70 kD no atraviesan las superficies mucosas, una característica necesaria para alcanzar las **células presentadoras de antígeno** (APC) para estimular al sistema inmunitario. Los alérgenos contienen con frecuencia **proteasas**, que alteran la función de barrera de la piel y las mucosas y aumentan la penetración del alérgeno en los tejidos del anfitrión. Las estructuras de baja masa molecular, como los fármacos, se convierten en alérgenos al reaccionar con proteínas séricas o de la membrana celular y ser reconocidas por el sistema inmunitario. Las estructuras glucídicas también pueden ser alérgenos y cada vez más relevantes debido al incremento en el uso de biofármacos en la práctica clínica; los pacientes con anafilaxia inducida por el cetuximab tienen anticuerpos IgE específicos frente a galactosa- α -1,3-galactosa.

Linfocitos T

Todos estamos expuestos a potenciales alérgenos. Los sujetos atópicos responden a la exposición al alérgeno con una expansión rápida de los **linfocitos T cooperadores del tipo 2 (Th2)**, que secretan citocinas, como las interleucinas (IL) 4, IL-5 e IL-13, que favorecen la síntesis de IgE y la eosinofilia. Los anticuerpos IgE específicos frente al alérgeno asociados a la respuesta atópica son detectables mediante pruebas realizadas en el suero o reacciones inmediatas positivas frente a extractos de alérgenos en las pruebas

de punción cutánea. Las citocinas Th2 IL-4 e IL-13 desempeñan un papel clave en el cambio de isotipo de la inmunoglobulina a la IgE ([fig. 166.1](#)). La IL-5 y la IL-9 son importantes en la diferenciación y desarrollo de los eosinófilos. La combinación de IL-3, IL-4 e IL-9 contribuye a la activación de los mastocitos. La IL-9 es responsable de la producción de moco. Las citocinas Th2 son moléculas efectoras importantes en la patogenia del asma y las enfermedades alérgicas; las reacciones alérgicas agudas se caracterizan por la infiltración de linfocitos Th2 en los tejidos afectados. Además, la IL-25, la IL-33 y la **linfopoyetina estromal tímica (TSLP)**, secretadas por las células epiteliales en exposición a alérgenos y a virus respiratorios, contribuyen a la respuesta Th2 y a la eosinofilia.

Una fracción de la respuesta inmunitaria al alérgeno da lugar a la proliferación de **linfocitos T cooperadores del tipo 1 (Th1)**. Estos suelen participar en la erradicación de microorganismos intracelulares, como las micobacterias, debido a la capacidad de las citocinas Th1 de activar a los fagocitos y promover la producción de anticuerpos opsonizadores y fijadores del complemento. El componente Th1 de la respuesta inmunitaria específica frente al alérgeno contribuye a la cronicidad y la fase efectora de las enfermedades alérgicas. La activación y la apoptosis de las células epiteliales inducidas por el interferón γ (IFN- γ), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y el ligando de Fas secretados por los linfocitos Th1 constituyen un acontecimiento patogénico esencial para la formación de lesiones eczematosas en la dermatitis atópica y la descamación de células epiteliales bronquiales en el asma.

Las lesiones crónicas de las reacciones alérgicas se caracterizan por la infiltración de linfocitos Th1 y **linfocitos Th17**. Esto es importante porque tanto las citocinas Th1 como el IFN- γ pueden potenciar la función de células efectoras inflamatorias alérgicas, como los eosinófilos, y así contribuir a la gravedad de la enfermedad. Los linfocitos Th17 y Th22 unen la respuesta inmunitaria a la inflamación tisular; la IL-17A, la IL-17F y la IL-22 son sus citocinas prototípicas respectivas. Aunque los dos subgrupos de linfocitos T intervienen en la defensa inmunitaria frente a bacterias extracelulares, la IL-17 potencia la inflamación mientras que la IL-22 interpreta un papel protector de los tejidos. Las citocinas de la familia de la IL-17 actúan sobre múltiples tipos de células, como las epiteliales y las APC, y provocan la liberación de quimiocinas, péptidos antimicrobianos y citocinas proinflamatorias que aumentan la inflamación y las respuestas antimicrobianas. Además, los linfocitos Th9 producen IL-9 pero no otras citocinas Th1, Th2 y Th17 típicas y constituyen una población diferente de linfocitos T efectores que promueve la inflamación tisular. La [figura 166.2](#) muestra la cascada citocinica compleja en la que intervienen los linfocitos Th1, Th2, Th9, Th17 y Th22.

Los **linfocitos T reguladores (Tregs)** son un subgrupo de linfocitos T que se cree que desempeñan una función fundamental en la expresión de las enfermedades autoinmunitarias alérgicas. Estas células tienen la capacidad de suprimir a los linfocitos T efectores de los fenotipos Th1, Th2, Th9, Th17 y Th22 ([fig. 166.3](#)). Los Tregs expresan las moléculas de superficie CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ y las citocinas inmunosupresoras como la IL-10 y el factor de crecimiento transformador β (TGF- β_1). El gen del factor de transcripción de cabeza de horquilla/hélice alada FOXP3 se expresa en concreto en los Tregs CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ y programa su desarrollo y función. La transferencia adoptiva del Treg inhibe el desarrollo de la eosinofilia en la vía respiratoria y protege frente a la hiperreactividad respiratoria en modelos animales de asma. La respuesta del linfocito T a los alérgenos en el sujeto sano muestra una amplia diversidad, desde ninguna respuesta detectable a la implicación de mecanismos de tolerancia periférica mediada por diferentes subgrupos de Tregs. Los sujetos que no son alérgicos, aunque se expongan a dosis altas de alérgenos, como los apicultores y los dueños de gatos, muestran una respuesta detectable de IgG4 específica frente al alérgeno acompañada de Tregs productores de IL-10. Se cree que los Tregs CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ desempeñan una función importante en la mitigación de la respuesta inmunitaria alérgica, y la falta de estas células puede predisponer al desarrollo de enfermedades alérgicas. Los pacientes con mutaciones en el gen humano FOXP3 carecen de Tregs CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ y presentan una alteración acentuada de la regulación inmunitaria con poliendocrinopatía, alergia alimentaria y concentraciones séricas elevadas de IgE (enfermedad XLAAD/IPEX) (v. cap. 152). Además de los Tregs, los linfocitos Breg secretores de IL-10 y específicos frente al alérgeno aumentan durante la inmunoterapia específica con alérgeno y podrían intervenir en la tolerancia del mismo.

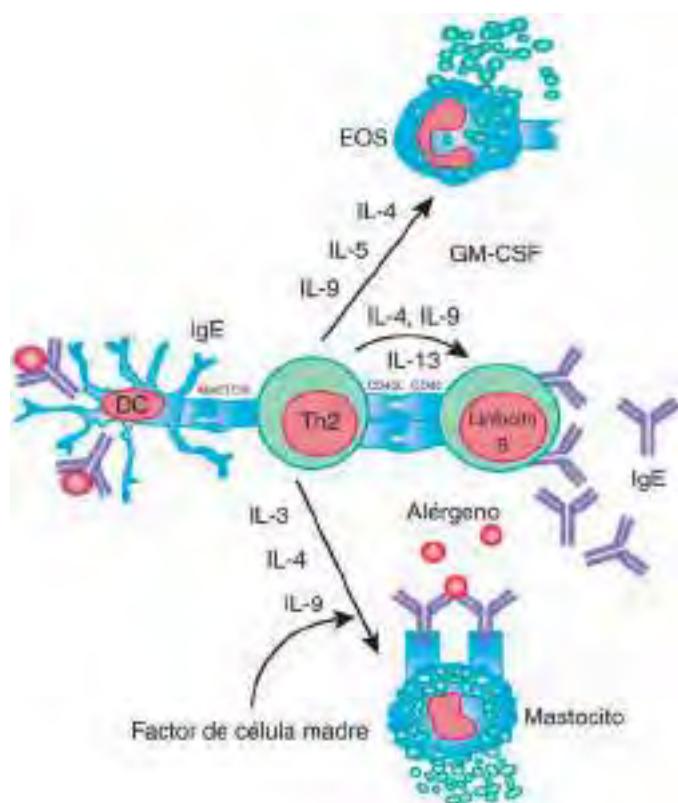


Fig. 166.1 Papel de las citocinas Th2 en la cascada alérgica. DC, célula dendrítica; EOS, eosinófilo; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; IL, interleucina; Th2, linfocito T cooperador del tipo 2.

Células linfoides innatas

Las respuestas inmunológicas en poblaciones de células linfoides que carecen de receptores de antígenos de células T y B reorganizados y marcadores de superficie para líneas mieloideas y linfoides, como las células T, B y *natural killer* (células NK), muestran similitudes con las respuestas inmunes de Th1, Th2 y Th17/Th22. Estas últimas se conocen como las células linfoides innatas ILC1s, ILC2s e ILC3s, respectivamente, basado en sus factores de transcripción y patrones de producción de citoquinas. Las células ILC1s producen principalmente INF- γ ; las ILC2s producen IL-5, IL-9 e IL-13; y las ILC3s producen IL-17 e IL-22 sin ninguna necesidad de exposición a un antígeno. Existe una fuerte evidencia que indica que las ILC presentan un papel importante en la protección frente a las infecciones y la patogenia de enfermedades inflamatorias como el asma, las enfermedades alérgicas y las enfermedades autoinmunitarias. Las ILC controlan el ambiente de la mucosa mediante íntimas interacciones con las células epiteliales y células de otros tejidos, la producción de citoquinas y la inducción de quimiocinas que reclutan a las poblaciones celulares adecuadas para iniciar y promover distintos tipos de respuesta inmune y de inflamación tisular. Las ILC2s están probablemente involucradas en la inducción del asma, la rinitis alérgica, la esofagitis eosinofílica y la dermatitis atópica mediante la activación de citoquinas derivadas del epitelio (p. ej., IL-33, IL-25, TSLP) y la interacción con otras células inmunitarias.

Células presentadoras de antígenos

Las células dendríticas (DC), las células de Langerhans, los monocitos y los macrófagos tienen la capacidad de presentar alérgenos a los linfocitos T y así modular la inflamación alérgica al controlar el tipo de linfocito T que se desarrolla. Las APC son un grupo heterogéneo de células que comparten la propiedad de presentar el antígeno en el contexto del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y se encuentran, sobre todo, en los órganos linfáticos y en la piel. Las DC y las células de Langerhans son únicas en su capacidad de estimular a los linfocitos T vírgenes y son responsables de la respuesta inmunitaria primaria, o de la **fase de sensibilización** de la alergia. Se cree que los monocitos y los macrófagos contribuyen a activar las respuestas de los linfocitos T memoria tras volver a exponerse al alérgeno, lo que caracteriza la **fase de desencadenamiento** de la alergia.

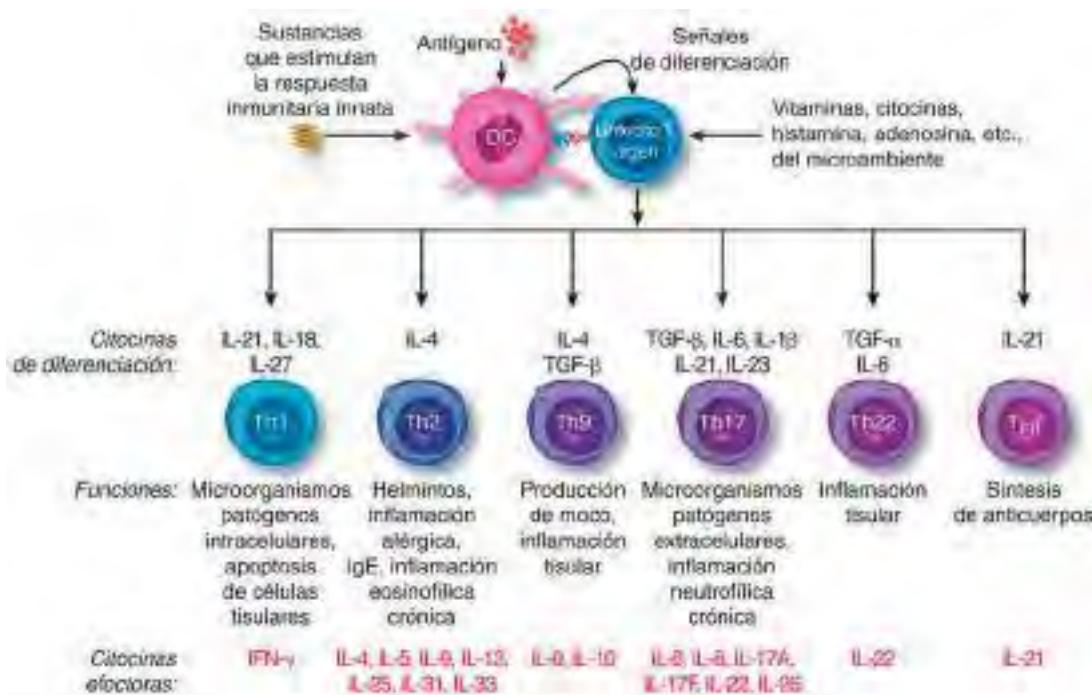


Fig. 166.2 Subgrupos de linfocitos T efectores. Tras la presentación del antígeno por las células dendríticas (DC) los linfocitos T vírgenes se diferencian en los subgrupos efectores Th1, Th2, Th9 y Th17. Su diferenciación requiere citocinas y otros cofactores que se liberan de las DC y también se expresan en el microambiente. La activación del linfocito T en presencia de interleucina 4 (IL-4) potencia la diferenciación y la expansión clonal de los linfocitos Th2, lo que perpetúa la respuesta alérgica. IFN- γ , interferón γ ; TGF- β , factor de crecimiento transformador β . (De Akdis M, Palomares O, van de Veen W, et al: TH17 and TH22 cells: a confusion of antimicrobial response with tissue inflammation versus protection, J Allergy Clin Immunol 129:1438-1449, 2012.)

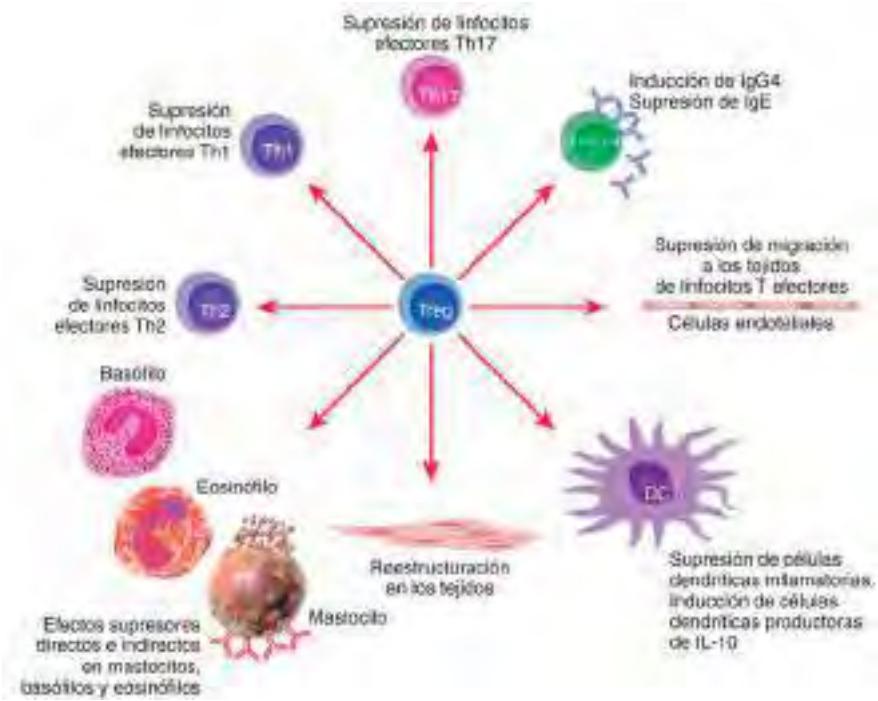


Fig. 166.3 Control de las respuestas inmunitarias específicas de alérgenos. Los linfocitos FoxP3⁺, CD4⁺, CD25⁺ y Tr1 contribuyen al control de las respuestas inmunitarias específicas frente al alérgeno de varias formas importantes: la supresión de las células dendríticas que apoyan la generación de linfocitos T efectores; la supresión de inmunoglobulina (Ig) E específica frente al alérgeno e inducción de IgG4 o IgA; la supresión de mastocitos, basófilos y eosinófilos; la interacción con células tisulares residentes y reestructuración, y la supresión de la migración a los tejidos de los linfocitos T efectores. IL-10, interleucina 10. (De Akdis CA, Akdis M: Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells, J Allergy Clin Immunol 123:735-746, 2009.)

Las DC que residen en zonas como la piel, la lámina propia intestinal y los pulmones son relativamente inmaduras. Estas DC inmaduras captan抗原 en los tejidos y después migran a las zonas de linfocitos T de los ganglios linfáticos que drenan la zona. Las DC sufren cambios fenotípicos y funcionales durante la migración, que se caracterizan por una mayor expresión de moléculas de la clase I del MHC, de la clase II del MHC y de coestimuladoras que reaccionan con el CD28 expresado en los linfocitos T. En los ganglios linfáticos presentan directamente los抗原 procesados a los linfocitos T en reposo para inducir su proliferación y diferenciación.

A las DC maduras se las ha denominado **mieloides** o **plasmacitoides** en función de su capacidad para favorecer la diferenciación Th1 o Th2, respectivamente. El factor fundamental para la diferenciación hacia los linfocitos Th1 es la cantidad de IL-12 producida por las DC mieloides. Por el contrario, las DC plasmacitoides tienen bajas cantidades de IL-12. Las DC plasmacitoides intervienen en particular en la inmunidad antivírica mediante la producción rápida de elevadas cantidades de IFN- α y también ayudan a los linfocitos B a producir anticuerpos. Hay un interés considerable en el papel de la TSLP, que se expresa en gran cantidad en las superficies mucosas y en la piel de los sujetos atópicos. La TSLP aumenta la diferenciación Th2 al inducir la expresión de OX40L en las DC mieloides inmaduras sin la producción de IL-12.

La presencia de IgE específica frente al alérgeno en las superficies de las APC es una característica única de la atopía. La formación de complejos de receptores de afinidad alta para la IgE del tipo I (Fc ϵ RI)/IgE/alérgeno en las superficies de las APC facilita mucho la captación y presentación del alérgeno. La importancia clínica de este fenómeno se ve apoyada por la observación de que las células de Langerhans que expresan Fc ϵ RI portadoras de moléculas de IgE son un requisito para la provocación de lesiones eczematosas en los pacientes con dermatitis atópica al provocarles con aeroalérgenos en la piel. La función del receptor de afinidad baja para la IgE del tipo II (Fc ϵ RII, CD23) en los monocitos-macrófagos está menos clara, aunque parece que en ciertas condiciones puede también facilitar la captura del antígeno. El entrecruzamiento de Fc ϵ RII así como de Fc ϵ RI en los monocitos-macrófagos lleva a la liberación de mediadores inflamatorios. Las DC son fundamentales para la inducción de tolerancia oral; las DC que inducen tolerancia están compartimentadas dentro de la mucosa y presentan el antígeno a través de un mecanismo diseñado para producir una respuesta Th1/Treg supresora que elimine los linfocitos T específicos frente al alérgeno.

Inmunoglobulina E y sus receptores

La respuesta alérgica aguda depende de la IgE y de su capacidad de unirse selectivamente a la cadena α del Fc ϵ RI de afinidad alta o al Fc ϵ RII de afinidad baja (CD23). El entrecruzamiento de las moléculas de IgE unidas al receptor por el alérgeno inicia una cascada compleja de señales, seguida de la

liberación de varios mediadores de la inflamación alérgica por los mastocitos y los basófilos. La molécula de Fc ϵ RI también se encuentra en la superficie de las DC presentadoras de antígeno (p. ej., las células de Langerhans), pero difiere de la estructura que se encuentra en los mastocitos y los basófilos, en la que la molécula de Fc ϵ RI que está en las DC carece de la cadena β . El CD23 se encuentra en los linfocitos B, los eosinófilos, las plaquetas y las DC. El entrecruzamiento y agregación de los Fc ϵ RI en los mastocitos y los basófilos puede llevar a la anafilaxia (v. cap. 174). Se cree que la diferente expresión de tirosina-cinatas responsables de la activación o inhibición de la desgranulación de los mastocitos y los basófilos es responsable de esta respuesta alérgica aberrante.

La inducción de la síntesis de IgE requiere dos señales importantes. La primera (señal 1) inicia la activación por parte de la IL-4 o la IL-13 de la transcripción en línea germinal del locus de la Ig E, lo que impone la especificidad de isótopo. La segunda (señal 2) implica la unión del CD40 presente en los linfocitos B al ligando de CD40 expresado en los linfocitos T. Esta unión activa la maquinaria recombinatoria, lo que da lugar a una recombinación de cambio del ADN. Las interacciones entre varias parejas de moléculas coestimuladoras (CD28 y B7; antígeno asociado a la función del linfocito 1 y molécula de adhesión intercelular 1; CD2 y CD58) pueden amplificar aún más las señales 1 y 2 para aumentar la síntesis de IgE. Los factores que inhiben la síntesis de IgE son las citocinas del tipo Th1 (IL-12, IFN- α , IFN- γ), IL-10 producida por Treg, Breg y las DC reguladoras y el ADN microbiano, que contiene repeticiones CpG (citosina-fosfato-guanina).

Eosinófilos

Las enfermedades alérgicas se caracterizan por eosinofilia en la sangre y los tejidos periféricos. Los eosinófilos participan en las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas y, como los mastocitos, contienen gránulos intracelulares densos que son fuente de proteínas inflamatorias (v. fig. 155.1). Estas proteínas de los gránulos son la proteína principal básica, la neurotoxina derivada del eosinófilo, la peroxidasa y la proteína catiónica. Las proteínas del gránulo del eosinófilo dañan las células epiteliales, inducen la hiperreactividad de la vía respiratoria y causan la desgranulación de los basófilos y los mastocitos. La proteína principal básica liberada de los eosinófilos puede unirse a una porción ácida del receptor muscarínico M2 y bloquear su función, lo que aumenta las concentraciones de acetilcolina y provoca el incremento de la hiperreactividad de la vía respiratoria. Los eosinófilos también son una fuente rica de prostaglandinas y leucotrienos; en particular, el leucotrieno cisteínlíco C4 contrae el músculo liso de la vía respiratoria y aumenta la permeabilidad vascular. Otros productos secretorios de los eosinófilos son las citocinas (IL-4, IL-5, TNF- α), las enzimas proteolíticas y los intermedios reactivos del oxígeno, todos los cuales aumentan de forma significativa la inflamación alérgica tisular.

Varias citocinas regulan la función de los eosinófilos en las enfermedades alérgicas. Los eosinófilos se desarrollan y maduran en la médula ósea a partir de precursores mielocíticos activados por la IL-3, la IL-5 y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). La exposición al alérgeno en los pacientes alérgicos hace que las células CD34 hematopoyéticas residentes expresen el receptor para la IL-5. La activación del receptor para la IL-5 induce la maduración del eosinófilo, lo que hace que estos sinteticen proteínas de los gránulos, se prolongue su supervivencia, se potencie su desgranulación y se estimule su liberación a partir de la médula ósea. El GM-CSF también potencia la proliferación, la supervivencia celular, la producción de citocinas y la desgranulación de los eosinófilos. Ciertas quimiocinas como RANTES (expresada y secretada por el linfocito T normal en función de su grado de activación), la proteína inflamatoria del macrófago 1 α (MIP-1 α) y las eotaxinas son importantes para reclutar eosinófilos en las reacciones inflamatorias tisulares alérgicas. Las eotaxinas movilizan a las células progenitoras formadoras de colonias de eosinófilos dependientes de la IL-5 de la médula ósea. Estos progenitores se extraen rápidamente de la sangre y vuelven a la médula ósea o son reclutados en los tejidos inflamados.

Mastocitos

Los mastocitos derivan de las células progenitoras hematopoyéticas CD34 que surgen en la médula ósea. Tras entrar en la circulación viajan a los tejidos periféricos, donde sufren una maduración específica de tejido. El desarrollo y la supervivencia del mastocito se apoya en interacciones entre el receptor de tirosina-cinasa c-kit expresado en la superficie de los mastocitos y el ligando de c-kit derivado del fibroblasto, el factor de células madre. Al contrario que los basófilos maduros, los mastocitos maduros por lo general no circulan en la sangre. En cambio, se distribuyen ampliamente a través de los tejidos conjuntivos, donde a menudo se disponen adyacentes a los vasos sanguíneos y por debajo de las superficies epiteliales expuestas al ambiente externo, como la vía respiratoria, el aparato digestivo y la piel. Así situados, los mastocitos se ubican en zonas anatómicas que les permiten participar de las reacciones alérgicas. Se reconocen al menos dos subpoblaciones de mastocitos humanos: los mastocitos con triptasa y los mastocitos con triptasa y quimasa. Los primeros se encuentran principalmente en la mucosa del pulmón y el intestino delgado, mientras que los segundos se hallan sobre todo en la piel, la submucosa gastrointestinal y los vasos sanguíneos.

Los mastocitos contienen o producen, ante un estímulo adecuado, una gran diversidad de mediadores que pueden ejercer efectos diferentes sobre la inflamación alérgica y la función del órgano. Entre estos se encuentran los mediadores preformados asociados a gránulos (p. ej., histamina, proteasas de serina y proteoglucanos) y lípidos derivados de la membrana, citocinas y quimiocinas surgidas de la síntesis nueva y la liberación. Los mediadores lipídicos más importantes son los metabolitos del ácido araquidónico resultantes de las acciones de la **ciclooxygenasa** y la **lipooxygenasa**, que ejercen actividades inflamatorias potentes. El principal producto de la ciclooxygenasa de los mastocitos es la **prostaglandina D₂**, y de la lipooxygenasa son los **leucotrienos** (LT) sulfidopeptídicos: LTC₄ y sus derivados peptidolíticos LTD₄ y LTE₄. Los mastocitos también pueden producir citocinas, incluidas las que favorecen las respuestas del tipo Th2 (IL-4, IL-13, GM-CSF) y la inflamación (TNF- α , IL-6) y regulan la reestructuración de los tejidos (TGF, factor de crecimiento de célula endotelial vascular). La activación inmunitaria de los mastocitos y los basófilos suele comenzar con el entrecruzamiento de la IgE unida al Fc ϵ RI por un alérgeno multivalente. El Fc ϵ RI de la superficie de los mastocitos aumenta gracias a la IL-4 y a la IgE. La cantidad de Fc ϵ RI de superficie disminuye en los pacientes que reciben tratamiento con anticuerpos anti-IgE que reducen la IgE sérica, lo que tiene un posible interés terapéutico.

MECANISMOS DE LA INFLAMACIÓN TISULAR ALÉRGICA

Las respuestas inmunitarias mediadas por la IgE pueden clasificarse de forma cronológica de acuerdo con tres patrones. La **respuesta de fase inmediata** es la experimentada tras la introducción del alérgeno en los órganos diana. Esta respuesta se caracteriza por la desgranulación del mastocito y la liberación de mediadores preformados, lo que se produce de inmediato entre 1 y 30 minutos después de la exposición del alérgeno y se resuelve en 1-3 horas. Las reacciones agudas se asocian a aumento de la permeabilidad vascular local, lo que da lugar a la salida de proteínas plasmáticas, a la tumefacción tisular y al aumento del flujo sanguíneo, así como a un prurito, estornudos, sibilancias respiratorias y dolor cólico abdominal agudo en la piel, la nariz, el pulmón y el aparato digestivo, respectivamente, dependiendo del órgano diana.

Después puede generarse una **respuesta de fase tardía** en las horas siguientes a la exposición al alérgeno, que alcanza un máximo a las 6-12 horas y se resuelve a las 24 horas. Las respuestas de fase tardía se caracterizan por edema, enrojecimiento e induración en la piel; en la nariz, por una obstrucción nasal mantenida, y en el pulmón, por una obstrucción de la vía respiratoria y disnea sibilante persistente. En general, las respuestas de fase tardía se asocian a la infiltración precoz por los neutrófilos y los eosinófilos, seguidos de los basófilos, los monocitos, los macrófagos y los linfocitos del tipo Th2. El reclutamiento de células inflamatorias desde la circulación requiere una mayor expresión de moléculas de adhesión en sus superficies celulares y la expresión de su ligando en las células endoteliales, que están bajo control de las citocinas. Varias horas después de la exposición al alérgeno, el TNF- α liberado por los mastocitos activados induce la expresión endotelial vascular de moléculas de adhesión, y este cambio provoca la migración transendotelial de varias células inflamatorias. Se produce una acumulación preferente de eosinófilos por medio de interacciones entre las moléculas de adhesión selectivas situadas en la superficie de los eosinófilos (p. ej., integrina $\alpha_4\beta_1$ o antígeno muy tardío 4); la IL-4 y la IL-13 pueden inducir además la expresión en la superficie de la molécula de adhesión celular vascular 1 en las células endoteliales. Las ILC2 reciben señales de las células epiteliales, como IL-33, TSLP e IL-25, son activadas y comienzan a producir sus citoquinas IL-5 e IL-13 para iniciar una respuesta inmunitaria tipo 2.

Las **quimiocinas** son citocinas quimiotácticas que desempeñan una función central en la migración dirigida a los tejidos de las células inflamatorias. RANTES, MIP-1 α , la proteína quimiotáctica de monocito (MCP) 3 y MCP-4 son sustancias quimiotácticas para los eosinófilos y las células mononucleares, mientras que las eotaxinas son relativamente selectivas de los eosinófilos. Estas sustancias quimiotácticas se han detectado en el epitelio, los macrófagos, los linfocitos y los eosinófilos en las zonas de respuesta de fase tardía e inflamación tisular alérgica. El bloqueo de estas quimiocinas provoca una reducción significativa de la migración hacia los tejidos de las células efectoras de la alergia.

En el tercer patrón de reacción, la **enfermedad alérgica crónica**, la inflamación tisular puede persistir de días a años. Varios factores contribuyen a la inflamación tisular persistente, incluidos la exposición recidivante a los alérgenos y los agentes microbianos. La estimulación repetida de las células efectoras de la alergia, como los mastocitos, los basófilos, los eosinófilos y las células Th2, contribuye a que no se resuelvan los trastornos inflamatorios. Además, las citocinas del tipo Th2 (IL-3, IL-5, GM-CSF), secretadas durante las reacciones alérgicas, pueden prolongar la supervivencia de las células efectoras de la alergia al retrasar la apoptosis. La diferenciación local de precursores de eosinófilos que infiltran el tejido inducidos por la IL-5 da lugar a una autorregeneración de los eosinófilos, lo que mantiene la lesión del tejido local. La reestructuración tisular que provoca cambios irreversibles en los órganos diana también es una característica de las enfermedades alérgicas crónicas. En el asma, la **reestructuración** provoca un engrosamiento de las paredes de la vía respiratoria y del tejido submucoso, así como una hipertrofia e hiperplasia del músculo liso, lo que se asocia a una pérdida de función pulmonar. Este es un papel inesperado de los eosinófilos en la reestructuración de la vía respiratoria, así como en la inflamación crónica. En la dermatitis atópica la liquenificación es una manifestación obvia de la reestructuración cutánea.

Generalmente se considera que la respuesta inmune de tipo 2 se da en la mayoría de los casos de asma, dermatitis atópica, rinosinusitis crónica y rinitis alérgica como característica general de una respuesta inmune/inflamatoria. En la respuesta inmune tipo 2 participan células Th2, células B tipo 2, ILC2s, IL-4 secretada por células NK T, basófilos, eosinófilos y mastocitos y sus principales citoquinas. Una red compleja de citocinas, IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 se secretan principalmente por las células del sistema inmunitario, e IL-25, IL-31, IL-33 y TSLP de células tisulares, particularmente células epiteliales. Muchos抗ígenos relacionados con el asma, como los alérgenos de proteasas, extractos de hongos e infecciones virales, desencadenan la producción de IL-33, TSLP e IL-25 por parte de células epiteliales y algunas células inmunitarias, e inducen inflamación de la vía aérea similar a la del asma eosinofílica mediante la activación de ILC2s en el pulmón.

La IL-31, por otra parte, presenta un papel en el prurito de la dermatitis atópica no sólo manteniendo la inflamación alérgica, sino que también influye en la reestructuración tisular al activar las células residentes en los órganos diana; la IL-4, la IL-9 y la IL-13 inducen una hipersecreción de moco y una metaplasia en las células mucosas; la IL-4 y la IL-13 estimulan el crecimiento de los fibroblastos y la síntesis de proteínas de matriz extracelular; y la IL-5 y la IL-9 aumentan la fibrosis subepitelial. El TGF- β producido por los eosinófilos y los fibroblastos puede aumentar también la fibrosis subepitelial. La IL-11, que se expresa en los eosinófilos y las células epiteliales, contribuye

a la fibrosis subepitelial, además de aumentar el depósito de colágeno, y acumula fibroblastos. Esta lesión tisular resultante amplifica aún más la lesión epitelial por medio de la liberación de citocinas proinflamatorias, un depósito de matriz extracelular en los órganos diana y una angiogenia. La predisposición génica a respuestas aberrantes de reparación tisular puede contribuir a la cronicidad de la enfermedad. Una vez establecida, la respuesta inmunitaria alérgica puede perpetuarse a sí misma debido a una respuesta inmune tipo 2 generalizada y provocar una enfermedad crónica en las personas con predisposición genética. La infiltración posterior de linfocitos Th1 y Th17 aumenta el potencial inflamatorio de las células efectoras alérgicas y contribuye a las respuestas inflamatorias tisulares crónicas por medio de la liberación de citocinas proinflamatorias y quimiocinas. Además, una respuesta autónoma podría intervenir en la inflamación alérgica resultado de posibles mecanismos mediados por autoanticuerpos IgE, autoanticuerpos IgG y una autorreactividad de linfocitos Th1 y Th17.

BASE GÉNICA DE LA ATOPIA

Las enfermedades alérgicas son trastornos genéticos sensibles a desencadenantes ambientales. Hay varios grupos importantes de genes que se asocian a las enfermedades alérgicas: los genes que regulan la expresión sistémica de la atopía (aumento de la síntesis de IgE, eosinofilia y respuestas de mastocitos), que se expresan con frecuencia en varias enfermedades alérgicas; los genes que controlan la función de barrera en órganos diana específicos (p. ej., la piel en la dermatitis atópica, el pulmón en el asma, el tubo digestivo en la alergia alimentaria); y los genes que codifican receptores de reconocimiento del patrón del sistema inmunitario innato que se unen a microorganismos patógenos e influyen en las respuestas inmunitarias adaptativas. Una vez iniciadas las respuestas alérgicas, una predisposición genética a la inflamación alérgica crónica y las respuestas de reparación tisular aberrantes contribuyen a la reestructuración tisular y a la persistencia de la enfermedad.

Las enfermedades atópicas tienen una fuerte predisposición familiar, con alrededor de un 60% de carácter hereditario en estudios en gemelos sobre asma y dermatitis atópica. La región 5q23-35 comprende varios genes implicados en la patogenia de las enfermedades alérgicas, incluidos los que codifican las citocinas Th2 (IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, GM-CSF). Entre estos, *IL-4* es un posible gen candidato bien estudiado. Un cambio de nucleótido en la posición 589 de la región promotora de *IL-4* se asocia a la formación de una región de unión única para el factor de transcripción NF-AT (factor nuclear para linfocitos T activados), aumento de la transcripción del gen de la *IL-4*, mayor afinidad de unión del NF-AT y mayor producción de IgE. De forma análoga, las variantes en la región codificadora de la *IL-13* se han asociado al asma y la dermatitis atópica. Se ha encontrado una asociación entre la atopía y el polimorfismo con ganancia de función en el cromosoma 16, que codifica la subunidad α del IL-4R. Este hallazgo es compatible con la función importante de la *IL-4*, la *IL-13* y sus receptores en la inmunopatogenia de las enfermedades alérgicas.

Varios estudios pangenómicos han ligado también la atopía a la región cromosómica 11q13. El gen que codifica la subunidad β de Fc ϵ RI- β se ha propuesto como gen candidato de esta región. El gen de la subunidad β modifica la actividad de Fc ϵ RI sobre los mastocitos, y diversas variantes génicas de Fc ϵ RI- β se asocian al asma y la dermatitis atópica. El cromosoma 6 contiene genes que codifican las moléculas de las clases I y II del antígeno leucocitario humano, que regula la especificidad e intensidad de las respuestas inmunitarias frente a alérgenos específicos. Las respuestas IgE frente a alérgenos específicos como el antígeno de la ambrosía, Amb a V, y el alérgeno de los ácaros, *Der p I*, van unidas a *locus* de la clase II del MHC específicos. TNF- α , una citocina clave que contribuye al flujo de células inflamatorias, también se localiza en el cromosoma 6. Los polimorfismos del TNF- α se asocian al asma. Un reciente estudio de asociación del genoma mostró que los polimorfismos genéticos en el gen que codifica IL-33, que es un activador principal de ILC2s, y su receptor IL-1RL1 (ST2) están fuertemente vinculados al desarrollo del asma.

La disfunción de barrera tiene una función clave en la patogenia de las enfermedades alérgicas. Los estudios de ligamiento genético de la dermatitis atópica han demostrado la importancia del cromosoma 1q21, que contiene un grupo de genes implicados en la diferenciación epidérmica. La **filagrina** es una proteína que es esencial para la formación del estrato córneo. Las mutaciones nulas del gen de la filagrina se asocian fuertemente a una dermatitis atópica de inicio temprano y grave. Se ha visto que las mutaciones en *SPINK5*, el gen que codifica un inhibidor de serina-proteasa, producen la **enfermedad de Netherton**, un trastorno de un solo gen asociado a eritrodermia, alergias alimentarias y concentraciones séricas elevadas de IgE. Un polimorfismo común en *SPINK5* (en particular Glu420Lys) modifica el riesgo de padecer dermatitis atópica y asma. El *SPINK5* se expresa en la porción externa de la epidermis y se cree que interviene de forma importante

en la neutralización de la actividad proteolítica de *S. aureus* y de alérgenos frecuentes como *Der p I*, que usan estas proteasas para atravesar la piel e inducir respuestas alérgicas. La alteración de la barrera participa en otras enfermedades alérgicas, como el asma y la rinosinusitis, pero probablemente participen otros genes de barrera, como los que codifican las uniones intercelulares comunicantes.

Se han identificado genes candidatos asociados a la proclividad al asma mediante la clonación posicional: *GPRA* (receptor acoplado a la proteína G en la proclividad al asma en el cromosoma 7p14), *ADAM-33* (una desintegrina y metaloproteína 33 en el cromosoma 20p) y *DPP10* (dipeptidil-peptidasa 10 en el cromosoma 2q14). Las funciones de estos genes no se ajustan a las vías clásicas de la atopía y por tanto proporcionan nuevos puntos de vista sobre la patogenia del asma. *GPRA* codifica un receptor acoplado a la proteína G, cuyas isoformas se expresan en las células del epitelio bronquial y el músculo liso en los asmáticos. Esto indica la función importante de las células epiteliales y del músculo liso de las personas asmáticas, lo que hace pensar en el papel importante de estos tejidos en el asma. *ADAM-33* se expresa en el músculo liso bronquial y se ha ligado a la hiperreactividad bronquial. *DPP10* codifica una dipeptidilo-dipeptidasa que puede eliminar los dos péptidos terminales de ciertas quimiocinas proinflamatorias, un cambio que puede modular la inflamación alérgica.

Los **receptores de reconocimiento del patrón** del sistema inmunitario innato, que se expresan en las células epiteliales y en las DC, se asocian a la proclividad a la enfermedad. Estos receptores reconocen componentes microbianos específicos. Se ha visto que el polimorfismo en CD14 (que se une a la endotoxina), el receptor de tipo Toll 2 (que se une a *S. aureus*) y el dominio de tipo inmunoglobulina y el dominio mucina del linfocito T (que se unen al virus de la hepatitis A) se correlacionan con la proclividad al asma o a la dermatitis atópica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 167

Diagnóstico de las enfermedades alérgicas

Supinda Bunyavanich, Jacob Kattan y Scott H. Sicherer

ANAMNESIS DE LOS SÍNTOMAS ALÉRGICOS

La obtención de una anamnesis completa de un paciente alérgico implica conseguir una descripción de todos los síntomas junto con su cronología y duración, la exposición a alérgenos frecuentes y las respuestas a tratamientos previos. Debido a que los pacientes sufren a menudo más de una enfermedad alérgica, debe determinarse la presencia o ausencia de otras enfermedades alérgicas, como la rinoconjuntivitis alérgica, el asma, la alergia alimentaria, la esofagitis eosinofílica, la dermatitis atópica y la alergia a los fármacos. Es frecuente el antecedente familiar de enfermedades alérgicas y este es uno de los factores más importantes que predisponen a un niño a sufrir este tipo de trastornos. El riesgo de enfermedades alérgicas en un niño se acerca al 50% cuando un progenitor es alérgico y al 66% cuando lo son los dos; el antecedente materno de alergia tiene un mayor efecto que el paterno.

En los niños alérgicos se observan a menudo varias conductas características. Debido al prurito nasal y la rinitis, los niños con rinitis alérgica realizan a menudo el **saludo alérgico**, frotándose la nariz hacia arriba con la palma de la mano. Esta maniobra repetida puede dar lugar al **pliegue nasal**, un pliegue cutáneo horizontal sobre la punta de la nariz. En los niños con conjuntivitis alérgica es frecuente observar el característico **frotado** vigoroso de los ojos con el pulgar y la zona lateral del puño. El **chasquido alérgico** se produce cuando la lengua se coloca contra el techo de la boca para formar un sello y se repliega con rapidez para intentar rascar el paladar. La presencia de otros síntomas, como fiebre, obstrucción nasal bilateral y secreción nasal purulenta, indican otros diagnósticos.

El momento de inicio y la progresión de los síntomas constituyen datos relevantes. El comienzo de síntomas nasales recurrentes o persistentes que coincide con el ingreso en una guardería podría indicar una infección

recidivante en vez de una alergia. Cuando los pacientes acuden con antecedentes de síntomas agudos episódicos es importante revisar el marco en el que estos síntomas se producen, así como las actividades y exposiciones que inmediatamente preceden a su comienzo. Los síntomas asociados al corte del césped hacen pensar en una alergia al polen de las gramíneas o a los hongos, mientras que si los síntomas aparecen en casas con mascotas es obvio considerar una sensibilidad al epitelio del animal. Las reacciones reproducibles tras la ingestión de alimentos específicos plantean la posibilidad de una alergia alimentaria. Cuando los síntomas aumentan o disminuyen, pero evolucionan gradualmente y tienen una duración más crónica, se aconseja estudiar de forma más precisa la cronología y distribución de los síntomas en su relación con la exposición a un aeroalérgeno estacional.

Los **aeroalérgenos**, como los pólvenes y las esporas de hongos, son causas destacadas de enfermedades alérgicas. Las concentraciones de estos alérgenos en el aire exterior fluctúan de forma estacional. La correlación de los síntomas con los patrones de floración estacional de las plantas y árboles presentes en la región y la información proporcionada por los recuentos locales de pólvenes puede ayudar a identificar el alérgeno. En la mayor parte de EE. UU., los árboles florecen a principios de la primavera, las gramíneas lo hacen a finales de esta y al comienzo del verano y las malezas florecen desde el final del verano hasta el otoño. La presencia de esporas de hongos en la atmósfera sigue un patrón estacional en el norte de EE. UU., de forma que los recuentos aparecen al inicio del tiempo cálido y alcanzan un valor máximo a finales del verano, para volver a disminuir de nuevo con las primeras heladas del invierno. En las regiones más cálidas del sur de EE. UU., las esporas de los hongos y los pólvenes de gramíneas pueden provocar síntomas de forma perenne.

En vez de experimentar síntomas estacionales, algunos pacientes sufren síntomas alérgicos a lo largo de todo el año. En ellos hay que considerar la sensibilización a alérgenos perennes que habitualmente se encuentran en el interior, como los ácaros del polvo, los epitelios de animales, las cucarachas y los hongos. Las especies de ciertos hongos como *Aspergillus* y *Penicillium* se encuentran en el interior, mientras que *Alternaria* se halla tanto en el interior como en el exterior. Los alérgenos de la cucaracha y de los roedores suelen ser problemáticos en ambientes del interior de las ciudades. Los pacientes sensibles a los alérgenos perennes se sensibilizan a menudo también a alérgenos estacionales y experimentan síntomas basales a lo largo de todo el año que empeoran durante las épocas de floración.

La edad del paciente es una consideración importante a la hora de identificar posibles alérgenos. Los lactantes y los niños pequeños se sensibilizan primero a alérgenos que están en su ambiente de forma continua, como los ácaros del polvo, los epitelios de animales y los hongos. La sensibilización frente a alérgenos estacionales suele tardar en producirse varias estaciones de exposición y por ello es improbable que sean un desencadenante significativo de los síntomas en los lactantes y en los niños pequeños.

La alergia a los alimentos es más frecuente en lactantes y niños pequeños, y da lugar sobre todo a síntomas cutáneos, intestinales y, con menos frecuencia, respiratorios y cardiovasculares. Los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad inmediata o mediada por IgE a los alimentos aparecen entre los pocos minutos y las dos horas desde la ingestión del alimento causal. Los síntomas de la alergia alimentaria no mediados por la IgE son, a menudo, tardíos o crónicos (v. cap. 176).

Debe revisarse la información completa de las evaluaciones y tratamientos anteriores motivados por enfermedades alérgicas, incluidas la repercusión de los cambios del ambiente local (p. ej., casa frente a colegio), la respuesta a todos los medicamentos, las dietas de eliminación y la duración e influencia de la inmunoterapia con alérgeno (si es el caso). La mejora de los síntomas con los medicamentos o las estrategias de evitación utilizadas para tratar la alergia proporcionan pruebas adicionales del proceso alérgico.

Debe realizarse un estudio ambiental completo que se centre en las posibles fuentes de alérgenos y la exposición a irritantes; en particular, cuando se refieren síntomas respiratorios (superiores o inferiores). Deben anotarse la antigüedad y el tipo de la vivienda, cómo se calienta y enfriá, el uso de humidificadores o de filtros de aire y cualquier antecedente de daño producido por el agua. Los sistemas de aire forzado pueden extender ácaros del polvo, hongos y alérgenos de animales. Los efectos irritantes de las estufas de madera, las chimeneas y las estufas de queroseno pueden provocar síntomas respiratorios. El aumento de la humedad o los daños por el agua en el hogar se asocian a menudo con una mayor exposición a ácaros del polvo y hongos. Las alfombras sirven de reservorio a los ácaros del polvo, los hongos y los epitelios de animales. Debe estar claro el número de mascotas domésticas y sus movimientos por la casa. Hay que prestar especial atención al dormitorio, donde el niño pasa una proporción significativa de tiempo. Deben revisarse la antigüedad y tipo de ropa de cama, el uso de cubiertas para ácaros del polvo en almohadas y colchones, el número de peluches, el tipo de tratamiento de las ventanas y la accesibilidad de las

mascotas a la habitación. Una información útil es el número de personas que fuman en la casa, qué fuman y dónde lo hacen. Deben identificarse las actividades que podrían dar lugar a la exposición a alérgenos o irritantes respiratorios, como los vapores de pinturas, los ambientadores, el serrín o los pegamentos. Es necesario obtener información similar respecto de otros ambientes donde el niño pase una gran parte del tiempo, como el hogar de un pariente o el colegio.

EXPLORACIÓN FÍSICA

En pacientes con **asma** debe realizarse una espirometría. Si se observa **insuficiencia respiratoria** debe realizarse una pulsioximetría.

En el niño que acude con rinitis o rinoconjuntivitis se debe observar la presencia de la respiración oral, los paroxismos de estornudos, los soredos de nariz, el frotamiento de esta y de los ojos (signo de prurito) y el aclaramiento de la garganta. A los lactantes se les debe observar durante su alimentación en busca de una obstrucción nasal lo suficientemente intensa como para interferir con la alimentación oral, así como signos más obvios de aspiración o reflujo esofágico. Deben anotarse la frecuencia y naturaleza de la tos que se produce y cualquier cambio de la misma o de las sibilancias dependientes de la posición. A los niños con asma se les debe explorar en busca de tos congestiva o húmeda, taquipnea en reposo, retracciones y sibilancias audibles, que pueden empeorar con el llanto. En los pacientes con dermatitis atópica deben vigilarse el rascado repetitivo y la extensión de la afectación cutánea.

Debido a que los niños con asma grave y aquellos que reciben corticoides orales de forma crónica o frecuente pueden presentar un retraso del crecimiento, debe dibujarse en un gráfico la altura a intervalos regulares. Los estudios de seguimiento a largo plazo indican que el uso de glucocorticoides inhalados en los niños prepuberales se asocia a una pequeña reducción inicial de la altura (alrededor de 1 cm) que puede persistir como una reducción de la talla de adulto. El retraso del crecimiento en un niño con síntomas torácicos crónicos puede llevar a considerar una fibrosis quística. Las medidas antropométricas también son importantes para el seguimiento en aquellos con dietas restrictivas debido a múltiples alergias alimentarias o esofagitis eosinofílica. Debe determinarse la presión arterial para evaluar la hipertensión inducida por los corticoides. El paciente con asma aguda puede presentar **pulso paradójico**, lo que se define como una reducción de la presión arterial sistólica durante la inspiración >10 mmHg. Una reducción >20 mmHg indica una obstrucción de moderada a grave de la vía respiratoria. El aumento de la frecuencia cardíaca puede ser el resultado de una reactivación del asma o del uso de un β-agonista o de un descongestivo. La fiebre no es causada por la alergia en sí misma y debe llevarnos a considerar un proceso infeccioso, que puede exacerbar el asma.

Los progenitores a menudo se preocupan por un tono azulado y grisáceo o púrpura por debajo de los párpados inferiores de su hijo, que puede atribuirse a estasis venosa y que se denomina **ojera del alérgico** (fig. 167.1). Se encuentra en hasta el 60% de los pacientes alérgicos y casi en el 40% de las personas que no tienen enfermedades alérgicas. De este modo, las «ojeras» pueden hacer pensar en una enfermedad alérgica, pero no son diagnósticas de ella. Por el contrario, los **pliegues de Dennie-Morgan** (líneas de Dennie) son una característica de la dermatitis atópica (Fig. 167.1). Son pliegues cutáneos infraorbitarios prominentes que se extienden en forma de arco desde el canto interno y paralelos al borde del párpado inferior.

En los pacientes con **conjuntivitis alérgica** la afectación de los ojos es típicamente bilateral. La exploración de la conjuntiva revela diferentes grados de lagrimeo, inyección conjuntival y edema. En los casos graves puede observarse un edema periorbitario que afecta sobre todo al párpado inferior o **quemosis** (edema conjuntival de aspecto gelatinoso). La secreción clásica asociada a la conjuntivitis alérgica suele describirse como «filante». En los niños con conjuntivitis primaveral, un fenotipo crónico de mayor gravedad, la exploración de la conjuntiva tarsal puede revelar un empedrado. En los pacientes con conjuntivitis primaveral o dermatitis atópica periorbitaria puede aparecer el **queratocono**, o protrusión de la córnea, que se debe al traumatismo repetido producido por el frotado persistente de los ojos. Los niños que reciben dosis altas o continuas de corticoides tienen riesgo de sufrir cataratas subcapsulares posteriores.

En los pacientes con dermatitis atópica deben explorarse los oídos externos en busca de eczema, incluyendo la zona postauricular y la base del lóbulo. Debido a que la otitis media con derrame es frecuente en los niños con rinitis alérgica, ha de realizarse una exploración otoscópica neumática del oído para evaluar la presencia de líquido en el oído medio y excluir la infección.

La exploración de la nariz en los pacientes alérgicos puede revelar un pliegue nasal transverso. Se debe evaluar la permeabilidad nasal y explorar la nariz en busca de anomalías estructurales que afecten al flujo aéreo nasal,



Fig. 167.1 Pliegues bilaterales de Dennie-Morgan. Varias arrugas lineales debajo de las pestañas inferiores (flecha blanca) asociadas con ojeras alérgicas bilaterales: círculos oscuros debajo del párpado inferior (puntas de flecha). (De Blanc S, Bourrier T, Albertini M, et al: Dennie-Morgan fold plus dark circles: suspect atopy at first sight, J Pediatr 166:1541, 2015.)

como desviación del tabique, hipertrofia de cornetes y pólipos nasales. Una reducción o ausencia del sentido del olfato deben hacernos sospechar la presencia de una sinusitis crónica o de pólipos nasales. Los pólipos nasales en los niños deben hacer pensar en una fibrosis quística. La mucosa nasal en la rinitis alérgica se describe habitualmente como de pálida a púrpura, comparada con la mucosa roja carnosa de los pacientes con rinitis no alérgica. Las secreciones nasales alérgicas suelen ser finas y transparentes; las purulentas sugieren otra causa para la rinitis. Se deben palpar los senos frontales y maxilares para identificar un dolor a la presión que podría asociarse a sinusitis aguda.

La exploración de los labios puede revelar una quelitis debida a sequedad por la aspiración oral continua o el humedecimiento repetido de los labios para intentar recuperar el grado normal de humedad y aliviar las molestias (**dermatitis del lamedor de labios**). Las hipertrofias amigdalina y adenoidea, junto con el antecedente de un ronquido fuerte, indican la posibilidad de una apnea obstructiva del sueño. Se debe estudiar la región posterior de la faringe en busca de goteo posnasal y de hiperplasia linfática faríngea posterior («en empedrado»).

Los signos torácicos en los niños asmáticos varían mucho y pueden depender de la duración, gravedad y actividad de la enfermedad. En un niño con asma bien controlada, el tórax debe parecer completamente normal durante la exploración realizada en los períodos libres de enfermedad. La exploración del mismo niño en un episodio agudo del asma puede revelar hiperinsuflación, taquipnea, el uso de los músculos accesorios, sibilancias y una reducción del tiempo de intercambio aéreo junto con un tiempo de inspiración prolongado. La taquicardia puede ser secundaria a la exacerbación del asma o acompañarse de temblor tras el tratamiento con β -agonistas. En los niños con tapones de moco y atelectasias en el lóbulo medio derecho pueden observarse una reducción del flujo aéreo o roncus y sibilancias en el hemitórax derecho. La presencia de cianosis indica una insuficiencia respiratoria grave. Las sibilancias unilaterales tras un episodio de tos en un niño pequeño sin antecedentes de enfermedades respiratorias indican la **aspiración de un cuerpo extraño**. Las sibilancias limitadas a la laringe y asociadas a estridor inspiratorio pueden observarse en niños mayores y adolescentes con una **disfunción en las cuerdas vocales**. Las acroparaquias son inusuales en los pacientes con asma no complicada y deben llevar a realizar una evaluación adicional para excluir otros posibles diagnósticos de procesos crónicos, como la fibrosis quística.

Se debe explorar la piel del paciente alérgico en busca de signos de urticaria/angioedema o dermatitis atópica. La **xerosis**, o piel seca, es la alteración

cutánea más frecuente de los niños alérgicos. La **queratosis pilar**, que se encuentra a menudo en las mejillas y en las superficies extensoras de los brazos y los muslos, es un trastorno benigno caracterizado por pápulas de color piel o ligeramente rosadas debidas a tapones de queratina alojados en las aberturas de los folículos pilosos. La exploración de la piel de las palmas y las plantas puede revelar un engrosamiento de la piel y unos pliegues palmares y plantares exagerados (**líneas muy marcadas**) en algunos niños con una dermatitis atópica moderada a grave.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Pruebas de laboratorio

Las enfermedades alérgicas se asocian a menudo con un mayor número de eosinófilos circulantes en la sangre periférica que invaden los tejidos y secreciones de los órganos diana. La **eosinofilia**, generalmente definida como la presencia de >500 eosinófilos/ μl en la sangre periférica, es la alteración sanguínea más frecuente de los pacientes alérgicos. Pueden observarse aumentos estacionales del número de eosinófilos circulantes en los pacientes sensibilizados después de exponerse a alérgenos como los polenes de árboles, gramíneas y malezas. El número de eosinófilos circulantes puede estar suprimido por ciertas infecciones y por los corticoides sistémicos. En algunos trastornos, como las reacciones a fármacos, las neumonías eosinofílicas y la esofagitis eosinofílica, se produce en ocasiones un aumento significativo de eosinófilos en los órganos diana sin ninguna eosinofilia sanguínea periférica. Se observa un número mayor de eosinófilos en una amplia variedad de trastornos, además de la alergia; los recuentos de eosinófilos >1.500 sin ninguna causa identificable deben llevar a pensar en uno de los dos síndromes hipereosinofílicos (v. tabla 167.1; v. cap. 155).

Pueden estudiarse las secreciones nasales y bronquiales en busca de eosinófilos. Su presencia en el esputo de los pacientes asmáticos es clásica. Un número aumentado de eosinófilos en el frotis del moco nasal con tinción de Hansel es un indicador más sensible de alergia nasal que la eosinofilia en la sangre periférica, y puede ayudar a distinguir la rinitis alérgica de otras causas de rinitis. A menudo se encuentra una concentración elevada de IgE en el suero de los pacientes alérgicos porque esta constituye el principal anticuerpo asociado a la hipersensibilidad inmediata. Los valores de IgE se miden en unidades internacionales (UI), de manera que 1 UI es igual a 2,4 ng de IgE. La IgE materna (al contrario que la IgG) no atraviesa la placenta. Las concentraciones séricas de IgE aumentan de manera gradual durante el primer año de vida, alcanzan un valor máximo en la pubertad y se reducen lentamente después. Otros factores, como las influencias genéticas, la raza, el género, ciertas enfermedades y la exposición al humo del tabaco y los alérgenos, afectan también a las concentraciones séricas de IgE. Las concentraciones séricas de IgE total pueden aumentar de 2 a 4 veces durante e inmediatamente después de la estación polínica, y después reducirse de manera gradual hasta la siguiente estación. La comparación de las concentraciones de IgE total en los pacientes con enfermedades alérgicas revela que los que padecen dermatitis atópica tienden a tener los valores más altos, mientras que los pacientes con asma alérgica generalmente presentan mayores concentraciones que los que tienen rinitis alérgica. Aunque las concentraciones séricas medias de IgE total son mayores en las poblaciones de pacientes alérgicos que en poblaciones comparables sin enfermedades alérgicas, el solapamiento de los valores es tal que el valor diagnóstico de una concentración de IgE total es escaso. Alrededor de la mitad de los pacientes con enfermedades alérgicas tiene concentraciones de IgE total entre los límites normales. Sin embargo, está indicado medir la IgE total cuando se sospecha una **aspergilosis broncopulmonar alérgica**, porque la concentración sérica total >1.000 ng/ml es un criterio para el diagnóstico de esta enfermedad (v. cap. 264.1). La IgE sérica total puede estar también elevada en varias enfermedades no alérgicas (tabla 167.2; v. cap. 152).

La presencia de IgE específica frente a un alérgeno particular puede demostrarse *in vivo* mediante pruebas cutáneas o en el laboratorio con la medida de las concentraciones séricas de **IgE específicas frente al alérgeno (sIgE)** (tabla 167.3). La primera prueba empleada para demostrar la presencia de sIgE se llamó *prueba de radioalergoadsorción (RAST)* porque utilizaba un anticuerpo anti-IgE radiomarcado. La RAST ha sido reemplazada por una generación mejorada de inmunoanálisis enzimáticos automatizados de sIgE. Estos análisis utilizan soportes sólidos a los que se une un extracto alergénico individual. Una pequeña cantidad de suero del paciente se incuba con la fase sólida cubierta de alérgeno, con lo que la sIgE del paciente se une a los alérgenos del soporte. La fase sólida cubierta por el alérgeno a la cual se ha unido la IgE específica del paciente se incuba con anti-IgE humana conjugada con la enzima. La incubación de este complejo sIgE-anti-IgE humana con un sustrato fluorescente de la enzima conjugada da lugar a la generación de fluorescencia que es proporcional a la cantidad de sIgE

Tabla 167.1 Diagnóstico diferencial de la eosinofilia infantil

FISIOLÓGICO	HEMATOLÓGICO/ONCOLÓGICO
Precocidad	Neoplasia (pulmonar, gastrointestinal, uterina)
Lactantes que reciben sobrealimentación	Leucemia/linfoma
Hereditario	Mielofibrosis
INFECCIOSO	Síndrome hipereosinofílico mieloproliferativo (FIP1L1-PDGFRα-positivo)
Parasitario (con helmintos invasores de tejidos, por ejemplo: triquinosis, estrongiloidiasis, neumocistosis, filariasis, cisticercosis, larva <i>migrans</i> cutánea y visceral, equinococosis)	Síndrome hipereosinofílico linfático
Bacteriana (brucelosis, tularemia, enfermedad por arañazo de gato, clamidia)	Mastocitosis sistémica
Fúngico (histoplasmosis, blastomicosis, coccidioidomicosis, aspergilosis broncopulmonar alérgica)	
Micobacterias (tuberculosis, lepra)	
Viral (VIH-1, HTLV-1, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, virus de Epstein-Barr)	
PULMONAR	
Alergia (rinitis, asma)	INMUNOLÓGICO
Poliangiitis granulomatosa eosinofílica (síndrome de Churg-Strauss)	Inmunodeficiencias de células T
Síndrome de Loeffler	Síndrome de hiper-IgE (Job)
Neumonitis por hipersensibilidad	Síndrome de Wiskott-Aldrich
Neumonía eosinofílica (crónica, aguda)	Enfermedad de injerto contra huésped
Eosinofilia intersticial pulmonar	Hipersensibilidad a fármacos
DERMATOLÓGICO	Postirradiación
Dermatitis atópica	Postesplenectomía
Pénfigo	
Dermatitis herpetiforme	ENDOCRINO
Foliculitis pustulosa eosinofílica infantil	Enfermedad de Addison
Fascitis eosinofílica (síndrome de Schulman)	Hipopituitarismo
Celulitis eosinofílica (síndrome de Wells)	
Enfermedad de Kimura (hiperplasia angiolinfoidea con eosinofilia)	CARDIOVASCULAR
	Enfermedad de Loeffler (endocarditis fibroplástica)
	Cardiopatía congénita
	Vasculitis por hipersensibilidad
	Miocarditis eosinofílica
	GASTROINTESTINAL
	Proctocolitis benigna
	Enfermedad inflamatoria intestinal
	Enfermedades gastrointestinales eosinofílicas (EGID)

FIP1L1-PDGFRα, receptor de factor de crecimiento α derivado de plaquetas tipo FIP1.

Tabla 167.2 Enfermedades no alérgicas asociadas con mayores concentraciones de IgE en suero

INFESTACIONES PARASITARIAS	INMUNODEFICIENCIA
Anquilostoma	Deficiencia de IgA, selectiva
Ascariasis	Hipoplásia tímica (anomalía de DiGeorge)
Capilariasis	Síndrome de hiper-IgE autosómico dominante (mutaciones STAT3)
Equinococosis	Síndrome de hiper-IgE autosómico recesivo (mutaciones DOCK8, TYK2)
Esquistosomiasis	Síndrome de Nezelof (inmunodeficiencia celular con inmunoglobulinas)
Estrongiloidiasis	Síndrome de Wiskott-Aldrich
Fascioliasis	
Filariasis	
Larva <i>migrans</i> visceral	ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Malaria	Carcinoma bronquial
Oncocercosis	Enfermedad de Hodgkin
Paragonimiasis	Mieloma IgE
Triquinosis	
INFECCIONES	OTRAS ENFERMEDADES Y TRASTORNOS
Aspergilosis broncopulmonar alérgica	Alopecia areata
Candidiasis sistémica	Artritis idiopática juvenil
Coccidioidomicosis	Dermatitis acral crónica
Infecciones por VIH tipo 1	Enfermedad de Kawasaki
Infecciones respiratorias virales	Enfermedad hepática
Lepra	Eritema nodoso, infección estreptocócica
Mononucleosis infecciosa (virus de Epstein-Barr)	Fibrosis quística
Mononucleosis por citomegalovirus	Hemosiderosis pulmonar primaria
Tos ferina	Medicación relacionada
	Nefritis, intersticial inducida por drogas
	Pénfigo ampolloso
	Poliarteritis nodosa, infantil
	Quemaduras
	Síndrome de Guillain-Barré
	Síndrome nefrótico
	Trasplante de médula ósea

Tabla 167.3

Determinación de IgE específica de alérgenos mediante pruebas cutáneas frente a pruebas de laboratorio

VARIABLE	PRUEBA CUTÁNEA*	ANÁLISIS DE sIgE
Riesgo de reacción alérgica	Sí (en especial la i.d.)	No
Sensibilidad relativa	Elevada	Elevada
Afectada por antihistamínicos	Sí	No
Afectada por corticoides	Habitualmente no	No
Afectada por dermatitis extensa o dermografismo	Sí	No
Selección amplia de antígenos	Menor	Sí
Resultados inmediatos	Sí	No
Cara	No	Sí
Estabilidad de los alérgenos	Sí	No
Resultados evidentes para el paciente	Sí	No

*Las pruebas cutáneas pueden ser intraepidérmicas o intradérmicas (i.d.).

presente en la muestra de suero. La cantidad de sIgE se calcula mediante una interpolación de una curva de calibración estándar y se comunica en forma de unidades de masa arbitrarias (kilo-UI de anticuerpo específico frente al alérgeno por unidad de volumen de muestra, KU_{A/l}). Los informes del laboratorio pueden especificar las clases, recuentos o unidades, pero la cuantificación de los resultados en KU_{A/l} es más útil. La Food and Drug Administration estadounidense ha aprobado tres sistemas de detección comerciales con un rendimiento excelente, pero que no miden los anticuerpos sIgE con una eficiencia comparable y, por ello, no son intercambiables. La **prueba por componentes** se refiere a las pruebas diagnósticas donde se mide sIgE frente a proteínas específicas que constituyen alérgenos (p. ej., Ara h 2 del cacahuate, Bet v 1 del polen del abedul), en lugar de una mezcla de los alérgenos extraídos de la fuente. La detección de sIgE frente a estos componentes alergénicos puede tener un valor diagnóstico adicional al diferenciar las respuestas inmunitarias que se dirigen a proteínas alergénicas con relevancia clínica.

Pruebas *in vivo*

Las **pruebas cutáneas con alérgeno** son el procedimiento básico *in vivo* para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Los mastocitos con sIgE unidos a receptores de afinidad alta en su superficie residen en la piel de los pacientes alérgicos. La introducción de cantidades mínimas de un alérgeno en la piel del paciente sensibilizado da lugar al entrecruzamiento de los anticuerpos IgE situados en la superficie del mastocito, lo que desencadena su activación local. Una vez activados, estos mastocitos liberan diferentes mediadores preformados y otros recién generados que actúan sobre los tejidos vecinos. La **histamina** es el principal mediador responsable de la **pápula y el eritema** inmediatos observados en las zonas cutáneas. La exploración de una prueba cutánea positiva revela un habón pruriginoso rodeado de eritema. La evolución temporal de estas reacciones consiste en un comienzo rápido, un acné alrededor de los 10-20 minutos y su resolución en los siguientes 30 minutos.

Las pruebas cutáneas suelen realizarse utilizando la **técnica de la punción/intraepidérmica**. En esta técnica se coloca una pequeña gota de alérgeno en la superficie cutánea y se introduce una cantidad mínima en la epidermis punctionando la capa externa de la piel a través de la gota de extracto con una pequeña aguja u otro dispositivo. Cuando el resultado de la **prueba intraepidérmica (PIE)** es negativa pero la anamnesis es indicativa, puede realizarse una prueba cutánea selectiva (con vacunas, venenos, fármacos y aeroalérgenos) utilizando la **técnica intradérmica**. En esta técnica se emplea

una aguja de calibre 26 para inyectar 0,01-0,02 ml de un extracto alergénico diluido 1.000-10 veces en la dermis del antebrazo. Las pruebas cutáneas intradérmicas *no se recomiendan con alérgenos alimentarios* por el riesgo de provocar una anafilaxia. Se pueden obtener reacciones irritantes en vez de alérgicas en las pruebas intradérmicas si se utilizan concentraciones más altas de extracto. Aunque las pruebas intraepidérmicas son menos sensibles que las pruebas intradérmicas, los resultados positivos de las PIE tienden a correlacionarse mejor con los síntomas clínicos.

Hay que individualizar el número de pruebas cutáneas que se realizan, teniendo en cuenta los alérgenos indicados por la anamnesis. Se realizan PIE de control positivas y negativas utilizando histamina y solución salina, respectivamente, en cada grupo de pruebas cutáneas. Es necesario un control negativo para asegurarse de que el paciente no tiene **dermografismo**, en cuyo caso la reacción se debe simplemente a la presión aplicada sobre la piel sensible. Es preciso un control positivo para establecer la presencia de una respuesta cutánea a la histamina. Los fármacos con propiedades antihistamínicas, además de los adrenérgicos como la efedrina y la epinefrina, suprimen las respuestas cutáneas y deben evitarse durante intervalos adecuados (aproximadamente 5 semividas) antes de realizar las pruebas cutáneas. Los ciclos prolongados de corticoides sistémicos pueden eliminar la reactividad cutánea al reducir el número de mastocitos, así como su capacidad de liberar mediadores.

Ya se detecte por medio de pruebas serológicas o cutáneas, la detección de sIgE denota un estado sensibilizado (es decir, atopia o una tendencia al desarrollo de una enfermedad alérgica), pero no es equivalente a un diagnóstico de alergia con relevancia clínica. *Muchos niños con pruebas positivas no tienen síntomas clínicos tras exponerse al alérgeno*. Los resultados de las pruebas cada vez más fuertes (mayor sIgE sérica o mayor tamaño del habón en la PIE) se correlacionan generalmente con una probabilidad creciente de reactividad clínica (pero no con la gravedad). Ni las pruebas serológicas ni las pruebas cutáneas de alergia predicen la gravedad de la reacción o el umbral de reactividad, y estas pruebas serán negativas cuando la alergia no esté mediada por IgE, como en el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias. Las limitaciones de estas modalidades de prueba subrayan la necesidad de obtener una anamnesis médica detallada que pueda guiar la selección e interpretación de los resultados de la prueba. Las series grandes de pruebas de cribado indiscriminadas pueden proporcionar una información confusa y no están recomendadas.

Las pruebas de detección de sIgE sérica y las PIE son sensibles y tienen propiedades diagnósticas análogas. Los beneficios de los inmunoanálisis serológicos son que su realización no se ve limitada por la presencia de una enfermedad cutánea (es decir, dermatitis atópica activa) ni medicamento (es decir, antihistamínicos). Las ventajas de las pruebas cutáneas son que proporcionan resultados rápidos al paciente y a la familia durante la visita clínica, no precisan venopunción y son más baratas.

En ciertas circunstancias se realizan **pruebas de provocación** para explorar la asociación entre la exposición al alérgeno y los síntomas. La prueba de provocación bronquial que más se realiza es la que emplea **metacolina**. Esta prueba provoca broncoconstricción potente de las vías respiratorias en los sujetos asmáticos, pero no en los sanos; se realiza para demostrar la presencia y grado de hiperactividad bronquial en un paciente en el que se sospecha asma. Tras obtener los valores de una espirometría basal se inhalan concentraciones crecientes de metacolina nebulizada hasta que se produce una reducción de la función pulmonar, en concreto un 20% del FEV₁ (volumen inspiratorio forzado en el primer segundo de espiración), o hasta que el paciente tolere la inhalación de una concentración máxima de metacolina, habitualmente de 25 mg/ml.

Las **pruebas de provocación orales con alimentos** se utilizan para determinar si uno específico produce síntomas o si puede añadirse a la dieta un alimento sospechoso. Estas pruebas se realizan cuando la anamnesis y los resultados de las pruebas cutáneas y los inmunoanálisis de detección de sIgE no permiten clarificar el diagnóstico de alergia. Estas provocaciones pueden realizarse de forma abierta, a simple ciego, a doble ciego o a doble ciego controlada con placebo, y consisten en la ingestión de cantidades gradualmente crecientes del alimento sospechoso a intervalos prefijados hasta que el paciente experimenta una reacción o tolera una porción normal del alimento (es decir, una ración) de forma abierta. Aunque la provocación oral con alimentos doble ciego controlada por placebo es actualmente la prueba de referencia para el diagnóstico de la alergia, normalmente solo se realiza en estudios de investigación debido al tiempo y al laborioso trabajo que exige este método. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones alérgicas importantes, las provocaciones orales con alimentos deben realizarse solo en instituciones que cuenten con el equipo adecuado y con personal experimentado en la realización de provocaciones con alimentos y en el tratamiento de la anafilaxia, incluida la reanimación cardiopulmonar.

La **endoscopia** digestiva superior es necesaria para confirmar el diagnóstico de esofagitis eosinofílica. Una o más biopsias de las porciones proximal y distal del esófago deben mostrar una inflamación con predominio de eosinófilos. Con pocas excepciones, 15 eosinófilos/caa (campo de aumento alto) (valor máximo) se consideran un umbral mínimo para el diagnóstico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 168

Rinitis alérgica

Henry Milgrom y Scott H. Sicherer

La **rinitis alérgica (RA)** es una enfermedad crónica común que afecta al 20-30% de los niños. La RA es un trastorno inflamatorio de la mucosa nasal caracterizado por congestión nasal, rinorrea y prurito, acompañado a menudo de estornudos e inflamación conjuntival. Su reconocimiento como una enfermedad respiratoria crónica importante en los niños deriva de su prevalencia elevada, sus efectos perjudiciales sobre la calidad de vida y el rendimiento escolar, y los trastornos asociados. Los niños con RA tienen a menudo conjuntivitis, sinusitis, otitis media, otitis serosa, amígdalas y adenoides hipertróficas, y eczema. La RA infantil se asocia a un aumento de tres veces del riesgo de asma a una edad mayor. En los últimos 50 años se ha observado un incremento de la RA en todo el mundo; algunas encuestas sobre los síntomas informan de tasas de incidencia cercanas al 40%. La heredabilidad de las condiciones alérgicas deriva de factores genéticos, pero el aumento proviene de los cambios en el medio ambiente, la dieta y el microbioma. En las sociedades prósperas el 20-40% de los niños sufre RA. Los síntomas aparecen en la lactancia, y el diagnóstico suele determinarse en el momento en que el niño alcanza los seis años. La prevalencia es máxima al final de la infancia.

Los factores de riesgo son los antecedentes familiares de atopia y una IgE sérica superior a las 100 UI/ml antes de los seis años. Las exposiciones al principio de la vida, o su ausencia, ejercen una profunda influencia en el desarrollo del fenotipo alérgico. El riesgo aumenta en los niños con madres muy fumadoras, incluso antes del parto y, sobre todo, antes de que los niños tengan un año, y en aquéllos muy expuestos a alérgenos de interior. Existe un período crítico al principio de la lactancia en que los niños con predisposición genética tienen un mayor riesgo de sensibilizarse. El parto por cesárea se asocia a la RA y la atopia en los niños con antecedentes de asma o alergia en sus progenitores. Esta asociación puede explicarse por la falta de exposición a la microbiota materna a través del contacto vaginal/fecal durante el parto.

Los niños de 2-3 años con IgE elevada frente a cucarachas y ratones tienen un mayor riesgo de sibilancias, rinitis y dermatitis atópica. La aparición de tres o más episodios de rinorrea en el primer año de vida se asocia a la RA a los siete años. Afortunadamente, la exposición a perros, gatos y a la endotoxina al principio de la infancia protege frente al desarrollo de la atopia. La lactancia materna prolongada es beneficiosa, pero no tiene que ser exclusiva. Hay también un descenso del riesgo de asma, RA y sensibilización atópica con la introducción temprana de trigo, centeno, avena, cebada, pescado y huevos. Sin embargo, la reducida diversidad de la microbiota intestinal durante la infancia está asociada a un riesgo aumentado de desarrollar enfermedad alérgica en la edad escolar.

ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Los dos factores necesarios para la expresión de la RA son la sensibilidad a un alérgeno y la presencia del alérgeno en el ambiente. La clasificación de la RA en **estacional o perenne** está dando paso a las designaciones de **intermitente** y **persistente**. Dos grupos de términos se basan en diferentes suposiciones, pero los aeroalérgenos son la principal causa de todas las formas de RA, sea cual sea la terminología. La RA puede clasificarse también en **intermitente leve, intermitente moderada-intensa, persistente leve y persistente moderada-intensa** (fig. 168.1). Los síntomas de la RA intermitente se producen <4 días a la semana o durante <4 semanas consecutivas. En la RA persistente, los síntomas se producen >4 días a la semana y/o durante >4 semanas consecutivas. Los síntomas se consideran leves cuando no son molestos, el sueño es normal, no afecta a las actividades diarias ni produce incapacidad laboral ni escolar. Los síntomas acentuados alteran el sueño e interfieren con las actividades diarias y el rendimiento escolar.

En los climas templados, los polenes aerotransportados responsables de la exacerbación de la RA intermitente aparecen en fases distintas: los árboles florecen en primavera, las gramíneas al principio del verano y las

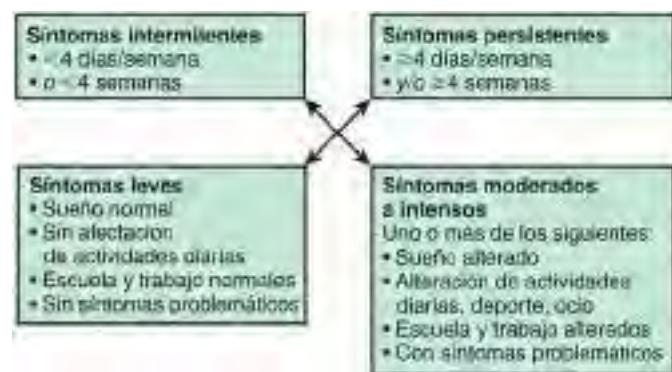


Fig. 168.1 Clasificación de ARIA de la rinitis alérgica. Cada recuadro puede subclasicarse en estacional o perenne en función del tiempo de aparición de los síntomas o cuando se consideren factores causales o terapéuticos. Por ejemplo, un paciente de Reino Unido con alergia al polen de las gramíneas podría tener una rinitis estacional persistente moderada a intensa en junio y julio y ser candidato para inmunoterapia específica. ARIA, Global Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. (De Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al: BASCI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis, Clin Exp Allergy 38:19-42, 2008.)

malezas a finales del verano. Las esporas de los hongos en los climas templados persisten en el exterior solo en verano, pero en los climas cálidos persisten durante todo el año. Los síntomas de la RA intermitente suelen cesar al aparecer las heladas. Para identificar la causa de la RA intermitente es necesario conocer el tiempo de aparición de los síntomas estacionales, los patrones regionales de floración y esporulación de los hongos, así como la IgE específica (**IgEa**) al alérgeno del paciente. La RA persistente suele asociarse a los alérgenos de interior: los ácaros del polvo doméstico, los epitelios de los animales, los ratones y las cucarachas. Las alergias al perro y al gato son muy importantes en EE.UU. Los alérgenos procedentes de la saliva y de las secreciones sebáceas de estos animales pueden permanecer en el aire durante un período prolongado. El alérgeno principal y ubicuo del gato, Fel d 1, puede transportarse en la ropa de los dueños hasta lugares sin gatos, como los colegios y los hospitales.

PATOGENIA

La exposición de un anfitrión atópico a un alérgeno provoca la producción de IgEa, que está fuertemente asociada con el eczema durante la infancia y con el asma y la rinitis a partir de los cuatro años. La reacción clínica ante una nueva exposición se ha clasificado como respuesta de fase inmediata y respuesta de fase tardía. El entrecruzamiento de las moléculas de IgE situadas en la superficie de los mastocitos por el alérgeno inicia la fase temprana de la respuesta alérgica, que se caracteriza por la desgranulación de los mastocitos y la liberación de mediadores inflamatorios preformados y recién generados, incluidos la histamina, la prostaglandina 2 y los leucotrienos cisteínicos. La fase tardía de la respuesta alérgica aparece a las 4-8 horas de la exposición al alérgeno. Células inflamatorias, incluidos basófilos, eosinófilos, neutrófilos, mastocitos y células mononucleares, infiltran la mucosa nasal. Los eosinófilos revelan mediadores proinflamatorios como los leucotrienos cisteínicos, las proteínas catiáticas, la peroxidasa del eosinófilo y la proteína principal básica, y también sirven de fuente de interleucina (IL) 3, IL-5, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos e IL-13. La introducción intranasal repetida de alérgenos causa «sensibilización» (una respuesta más corta a una provocación incluso menor). En el curso de cualquier estación de la alergia se produce un incremento de varias veces en los mastocitos submucosos. Estas células, que en algún momento se pensó que solo intervenían en la fase temprana de la respuesta alérgica, desempeñan una función importante en el mantenimiento de las enfermedades alérgicas crónicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la RA pueden ignorarse o atribuirse erróneamente a una infección respiratoria. Los niños mayores se suenan la nariz, pero los niños más pequeños tienden a sorber y tragarse las secreciones nasales. El prurito nasal provoca muecas, torsiones y la introducción del dedo en la nariz, lo que puede causar epistaxis. Los niños con RA realizan a menudo el **saludo alérgico**, un frotamiento hacia arriba de la nariz con la palma abierta o el dedo índice extendido. Esta maniobra alivia el prurito y desbloquea brevemente la vía respiratoria nasal. También origina el **pliegue nasal**, un pliegue

cutáneo horizontal por encima del puente de la nariz. El diagnóstico de la RA se basa en los síntomas sin la presencia de infecciones respiratorias superiores ni anomalías estructurales. Los síntomas típicos son la congestión nasal intermitente, el prurito, los estornudos, la rinorrea transparente y la irritación conjuntival. Los síntomas se incrementan con una mayor exposición al alérgeno responsable. Los pacientes pueden perder los sentidos del olfato y el gusto. Algunos experimentan cefaleas, sibilancias y tos. Los preescolares con sibilancias y rinitis crónica presentan sibilancias más graves que las de niños sin rinitis. La congestión nasal es a menudo más intensa por la noche y ocasiona respiración oral y ronquido, que interfieren con el sueño y producen irritabilidad.

Los signos de la exploración física son las anomalías del desarrollo facial, la mala oclusión dental, la **boca abierta del alérgico** (que es una respiración continua con la boca abierta), los labios fisurados, las **ojeras del alérgico** (círculos oscuros debajo de los ojos; v. fig. 167.1) y el pliegue nasal transverso. Es frecuente observar edema, prurito, lagrimeo e hiperemia conjuntivales. Una exploración nasal realizada con una fuente de luz y un espéculo puede revelar secreciones nasales transparentes; mucosa edematosas, congestiva y azulada con escaso o ningún eritema; y cornetes tumefactos que pueden bloquear la vía respiratoria nasal. Puede ser necesario utilizar un descongestionante tópico para realizar una exploración adecuada. Las secreciones espesas y purulentas indican la presencia de infección.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La evaluación de la RA exige una anamnesis exhaustiva, que incluya detalles del ambiente y la dieta del paciente, y de antecedentes familiares de enfermedades alérgicas (p. ej., eczema, el asma, RA), una exploración física y un estudio de laboratorio. La anamnesis y los hallazgos de laboratorio proporcionan pistas sobre los factores provocadores. Los síntomas como estornudos, rinorrea, prurito nasal y congestión, y los hallazgos de laboratorio de IgE elevada, anticuerpos IgEe y pruebas alérgicas positivas son típicos de la RA. La RA intermitente se diferencia de la RA perenne por la anamnesis y los resultados de las pruebas cutáneas. Las **rinitis no alérgicas** desencadenan síntomas esporádicos, sus causas muchas veces se desconocen. La rinitis inflamatoria no alérgica con eosinófilos se parece a la RA en la forma de presentación y en la respuesta al tratamiento, pero sin anticuerpos IgE elevados. La **rinitis vasomotora** se caracteriza por una excesiva respuesta de la mucosa nasal a los estímulos físicos. Otros trastornos no alérgicos, como la rinitis infecciosa, las anomalías anatómicas (p. ej., pólipos nasales, desviación del tabique), la **rinitis medicamentosa** (causada por el uso excesivo de vasoconstrictores tópicos), la rinitis hormonal asociada a embarazo o a hipotiroidismo, las neoplasias, las vasculitis y los trastornos granulomatosos, pueden parecer una RA (tabla 168.1 y fig. 168.2). Los riesgos ocupacionales de rinitis son la exposición a alérgenos (polvo de cereales, insectos, látex y enzimas) e irritantes (polvo de madera, pintura, disolventes, humo, aire frío).

COMPLICACIONES

La RA se asocia a complicaciones y otros trastornos asociados. La RA no trata empeora la calidad de vida, agrava el asma y facilita su progresión. Los niños con RA sienten frustración por su aspecto. La conjuntivitis alérgica, caracterizada por prurito, enrojecimiento y tumefacción conjuntival, se ha descrito en al menos el 20% de la población y en más del 70% de los pacientes con RA, sobre todo en niños mayores y adultos jóvenes. Los dos trastornos comparten mecanismos fisiopatológicos y características epidemiológicas (v. cap. 172). La sinusitis crónica es una complicación común de la RA, asociada a veces a infección purulenta, pero la mayoría de los pacientes tienen cultivos bacterianos negativos a pesar de un engrosamiento acentuado de la mucosa y opacidad sinusal. El proceso inflamatorio se caracteriza por una eosinofilia acentuada. Los alérgenos, posiblemente micóticos, son las sustancias incitadoras. La sinusitis de la **tríada del asma** (asma, sinusitis con poliposis nasal y sensibilidad a la aspirina) a menudo responde mal al tratamiento. Los pacientes que se someten a intervenciones quirúrgicas endoscópicas sinusales repetidas obtienen cada vez menos beneficio de los sucesivos procedimientos.

La rinitis que co existe con el asma puede considerarse poco importante o pasarse por alto. Hasta el 78% de los pacientes con asma tiene RA y el 38% con RA tiene asma. El agravamiento de la RA coincide con la exacerbación del asma, y el tratamiento de la inflamación nasal reduce el broncoespasmo, las visitas a urgencias motivadas por el asma y las hospitalizaciones. El goteo posnasal asociado a la RA produce con frecuencia tos recidivante o persistente. Son frecuentes la obstrucción de la trompa de Eustaquio y el derrame en el oído medio. La inflamación alérgica crónica produce hipertrofia de las adenoides y las amigdalas que puede asociarse a obstrucción de la trompa de Eustaquio, derrame seroso, otitis media y apnea obstructiva del sueño. La RA en los niños está ligada fuertemente al ronquido. La asociación entre

Tabla 168.1 Causas de rinitis

RINITIS ALÉRGICA

Estacional
Perenne
Perenne con exacerbaciones estacionales

RINITIS NO ALÉRGICA

Factores estructurales/mecánicos
Septum desviado/anomalías de la pared septal
Cornetes hipertróficos
Hipertrofia adenoidal
Cuerpos extraños
Tumores nasales
Benigno
Maligno
Atresia de coanas

Infeccioso

Infecciones agudas
Infecciones crónicas

Inflamatorio/inmunológico

Granulomatosis con poliangeítis
Sarcoidosis
Granuloma de la línea media
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Sjögren
Poliposis nasal

Fisiológico

Síndrome de discinesia ciliar
Rinitis atrófica
Inducida hormonalmente
Hipotiroidismo
Embarazo
Anticonceptivos orales
Ciclo menstrual
Ejercicio
Atrófico
Inducida por fármacos
Rinitis medicamentosa
Anticonceptivos orales
Terapia antihipertensiva
Aspirina
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
Reflejo inducido

Rinitis gustativa
Producto químico o irritante
Reflejos de postura
Ciclo nasal

Factores medioambientales
Olores
Temperatura
Clima/presión barométrica
Ocupacional

RINITIS NO ALÉRGICA CON SÍNDROME DE EOSINOFILIA

RINITIS NO ALÉRGICA PERENNE (RINITIS VASOMOTORA)

FACTORES EMOCIONALES

De Skoner DP: Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis, *J Allergy Clin Immunol* 108(1 Suppl):S2-S8, 2001 (fuente original).

la rinitis y las alteraciones del sueño y la consiguiente astenia diurna es un hecho demostrado y puede requerir intervención multidisciplinar.

El Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (PRQLQ) es adecuado para niños de 6-12 años y el Adolescent Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (ARQLQ) es apropiado para pacientes de 12 a 17 años. Los niños con rinitis han demostrado ansiedad y problemas físicos, sociales y emocionales que afectan adversamente a su aprendizaje y a su capacidad para integrarse con sus compañeros. El trastorno contribuye a la cefalea y la astenia, limita las actividades de la vida diaria e interfiere con el

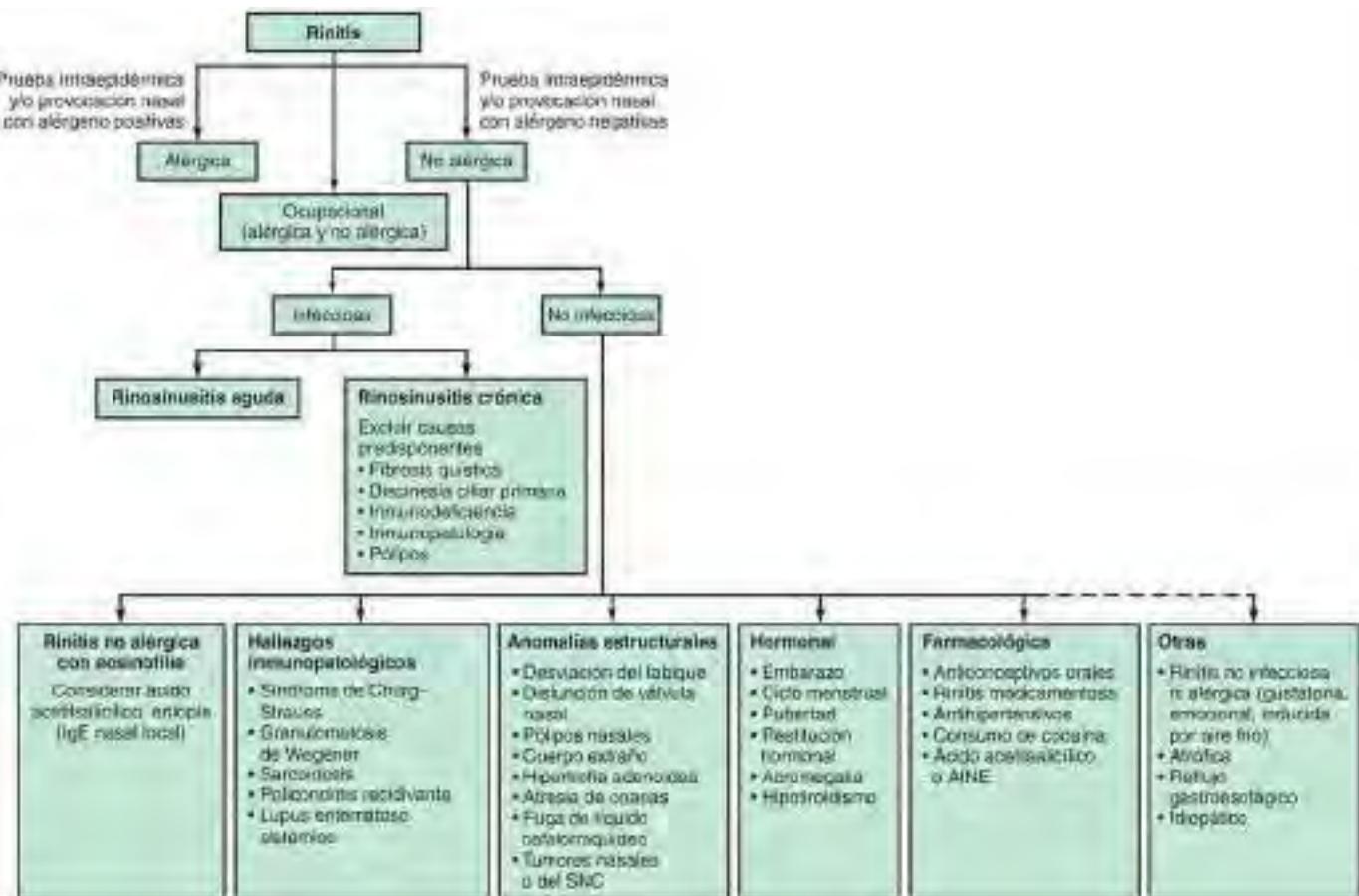


Figura 168.2 Algoritmo diagnóstico para la rinitis. La provocación nasal con alérgeno es una herramienta de investigación y no se realiza de forma habitual. AINE, antiinflamatorio no esteroideo; SNC, sistema nervioso central. (De Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK: Allergic rhinitis, Lancet 378:2112-2120, 2011.)

sueño. Hay pruebas de alteraciones de la función cognitiva y del aprendizaje que pueden verse agravadas por los efectos adversos de los medicamentos sedantes. La RA causa aproximadamente 824.000 días perdidos de colegio y 4.230.000 días en los que empeora la capacidad para las actividades de la vida diaria. Los pacientes con RA presentan un deterioro en las actividades de la vida diaria similar a los pacientes con asma moderada a severa. Algunos pacientes (aunque no muchos) mejoran durante su adolescencia, y solo vuelven a desarrollar síntomas cuando son adultos. Los síntomas normalmente disminuyen a partir de la quinta década de vida.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas epicutáneas son el mejor método para detectar IgEe frente a alérgenos, con un valor predictivo positivo (VPP) del 48,7% en el diagnóstico epidemiológico de la RA. Las pruebas cutáneas son sensibles, baratas y rápidas, y los riesgos y molestias son mínimos. La respuesta a los alérgenos respiratorios estacionales es improbable antes de dos estaciones de exposición, y los niños < 1 año pocas veces muestran pruebas cutáneas positivas a estos alérgenos. Para evitar falsos resultados negativos, antes de las pruebas debe suspenderse el montelukast durante un día, la mayoría de los antihistamínicos sedantes durante 3-4 días y los antihistamínicos no sedantes durante 5-7 días. Los inmunoanálisis con suero para detectar IgEe frente a alérgenos constituyen una alternativa adecuada (VPP del 43,5%) para los pacientes con dermatitis o una dermatitis extensa, que reciben medicamentos que interfieren con la desgranulación del mastocito, tienen un riesgo alto de anafilaxia y que no pueden cooperar con el procedimiento. Los eosinófilos en el frotis nasal apoyan el diagnóstico de RA y los neutrófilos indican una rinitis infecciosa. La eosinofilia sanguínea y la concentración sérica de IgE total tienen una sensibilidad relativamente baja.

TRATAMIENTO

Se ha demostrado que el manejo dirigido por las guías mejora el control de la enfermedad. El Global Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) proporciona un enfoque basado en la evidencia para el tratamiento

e incluye medidas de calidad de vida muy útiles para evaluar los síntomas y la respuesta al tratamiento. Los objetivos actuales del tratamiento son la prevención segura y eficaz y/o el alivio de los síntomas. *Las medidas específicas para limitar la exposición a alérgenos de interior pueden reducir el riesgo de sensibilización y los síntomas de la enfermedad respiratoria.* Asilar el colchón, la almohada y las cubiertas del paciente con fundas a prueba de alérgeno reduce la exposición al alérgeno de los ácaros. La ropa de cama debe lavarse todas las semanas con agua caliente (>54,4 °C). La única medida eficaz para evitar los alérgenos de los animales en el hogar es la retirada de la mascota. La evitación del polen y los hongos de exterior puede conseguirse permaneciendo en un ambiente controlado. El aire acondicionado permite mantener cerradas las ventanas y puertas, y reducir así la exposición al polen. Los filtros de partículas de alta eficiencia (FPAE) reducen los recuentos de esporas de hongos presentes en el aire.

Los antihistamínicos orales ayudan a reducir los estornudos, la rinorrea y los síntomas oculares. Administrados a demanda, los antihistamínicos proporcionan un tratamiento aceptable de la enfermedad intermitente leve. Los antihistamínicos se han clasificado en de **primera generación** (relativamente sedantes) o de **segunda generación** (relativamente no sedantes). Los antihistamínicos suelen administrarse por vía oral, pero también están disponibles para uso oftálmico e intranasal tópicos. Tanto los antihistamínicos de primera como los de segunda generación están disponibles sin receta. *Los antihistamínicos de segunda generación se prefieren porque producen menos sedación.* Los preparados que contienen **seudoefedrina**, habitualmente combinada con otros fármacos, se usan para aliviar la congestión y presión nasales y sinusales y otros síntomas como la rinorrea, los estornudos, el lagrimeo, el prurito ocular, el prurito oronasofaríngeo y la tos. La seudoefedrina está disponible sin receta (generalmente en combinaciones fijas con otros fármacos como los antihistamínicos de primera generación: bronfeniramina, clorfeniramina, tripolidina; los antihistamínicos de segunda generación: desloratadina, fexofenadina, loratadina; los antipiréticos: paracetamol, ibuprofeno; los antitusígenos: guafenesina, dextrometorfano; los anticolinérgicos: metescopolamina). La seudoefedrina es un vasoconstrictor

oral que no se aconseja porque puede causar irritabilidad e insomnio y por su asociación a muerte en lactantes. Como los niños pequeños (2-3 años) tienen un mayor riesgo de sobredosis y toxicidad, algunos fabricantes de preparados orales sin receta para la tos y los catarros han revisado voluntariamente el etiquetado de sus productos para advertir contra el uso de los preparados que contienen seudoefedrina en los niños menores de cuatro años. La seudoefedrina se utiliza de forma ilegal como material de inicio para la síntesis de metanfetamina y metcatinona. Las tablas 168.2, 168.3 y 168.4 proporcionan ejemplos de medicamentos recetados, no recetados y combinados orales, respectivamente para el tratamiento de la RA.

El **pulverizador nasal** anticolinérgico de bromuro de ipratropio es eficaz en el tratamiento de la rinitis serosa (tabla 168.5). Los **descongestionantes intranasales** (oximetazolina y fenilefrina) deben usarse durante menos de cinco días y no deben repetirse más de una vez al mes con el fin de evitar la congestión de rebote. El cromoglicato sódico (disponible sin receta) es eficaz, pero requiere una administración frecuente, cada cuatro horas. Los fármacos modificadores de los leucotrienos ejercen un efecto moderado sobre la rinitis y la congestión nasal (v. indicaciones adicionales y efectos adversos en el cap. 169). La irrigación nasal con solución salina es una buena opción complementaria de otros tratamientos de la RA. Los pacientes con síntomas más persistentes e intensos requieren **corticoideos intranasales**, que son el tratamiento más eficaz para la RA, y que puede ser beneficioso también para la conjuntivitis alérgica concomitante (tabla 168.6). Estos fármacos

reducen los síntomas de la RA causados por la inflamación eosinofílica, pero no de la rinitis asociada a neutrófilos o sin inflamación. La beclometasona, la triamcinolona y la flunisolida son absorbidos por el aparato digestivo y por el respiratorio. La budesónida, el propionato de fluticasona, el furoato de mometasona y la ciclesónida ofrecen mayor actividad tópica con menor exposición sistémica. A los pacientes más afectados les puede resultar útil un tratamiento combinado con antihistamínicos y corticooides intranasales.

La inmunoterapia específica con alérgeno es un tratamiento bien sustentado para la enfermedad alérgica mediada por IgE. Debe ser administrada por vía subcutánea o sublingual. La **inmunoterapia sublingual (ITSL)** se ha utilizado con éxito en Europa y Sur América y está actualmente aprobada por la U. S. Food and Drug Administration. La **inmunoterapia con alérgeno (ITA)** es un tratamiento eficaz de la RA y de la conjuntivitis alérgica. Además de reducir los síntomas puede cambiar el curso de la enfermedad alérgica e inducir tolerancia inmunitaria específica al alérgeno. La inmunoterapia debe considerarse en niños en los que los síntomas alérgicos mediados por la IgE no puedan controlarse adecuadamente mediante la evitación y los medicamentos, en especial en presencia de trastornos asociados. La inmunoterapia para la RA previene la aparición de asma. Además, el progreso en la caracterización molecular de los alérgenos permite producir vacunas para realizar inmunoterapia con alérgeno. El omalizumab (anticuerpo anti-IgE) es eficaz para el asma de difícil control y parece tener efectos beneficiosos cuando también se presenta RA.

Tabla 168.2 Tratamientos orales de la rinitis alérgica (con receta, ejemplos)

GENÉRICO/MARCA	POTENCIA	PREPARADOS	POSOLOGÍA
ANTIHISTAMÍNICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN			
Desloratadina			
Claritin Reditabs*	2,5 mg, 5 mg	Comprimido de dispersión oral	Niños de 6-11 meses: 1 mg una vez al día
Claritin Tablets	5 mg	Comprimidos	Niños de 12 meses-5 años: 1,25 mg una vez al día
Claritin Syrup	0,5 mg/ml	Jarabe	Niños de 6-11 años: 2,5 mg una vez al día Adultos y adolescentes ≥12 años: 5 mg una vez al día
Diclorhidrato de levocetirizina			
Xyzal Oral Solution	0,5 mg/ml	Solución	6 meses-5 años: máximo 1,25 mg una vez al día por la tarde 6-11 años: máximo 2,5 mg una vez al día por la tarde
ANTAGONISTAS DE LOS LEUCOTRIENOS			
Montelukast			
Singulair	10 mg	Comprimidos	6 meses-5 años: 4 mg diarios
Singulair Chewables*	4 mg, 5 mg	Comprimidos masticables	6-14 años: 5 mg diarios
Singulair oral Granules	4 mg/sobre	Gránulos orales	>14 años: 10 mg diarios

*Contiene fenilalanina.

La posología recomendada se ha tomado en parte de Engorn B, Flerlage J, for the Johns Hopkins Hospital: *The Harriet Lane Handbook*, ed 20, Philadelphia, 2015 Elsevier/Saunders.

Tabla 168.3 Tratamientos orales de la rinitis alérgica (sin receta, ejemplos)

GENÉRICO/MARCA	POTENCIA	PREPARADOS	POSOLOGÍA
ANTAGONISTAS H₁ DE PRIMERA GENERACIÓN			
Maleato de clofeniramina			
Chlor-Trimeton OTC (sin receta)	4 mg	Comprimidos	2-5 años: 1 mg cada 4-6 horas (máximo 6 mg/día) 6-11 años: 2 mg cada 4-6 horas (máximo 12 mg/día) >12 años: 4 mg cada 4-6 horas (máximo 24 mg/día)
Chlor-Trimeton Syrup OTC	2 mg/5 ml	Jarabe	
ANTAGONISTAS H₁ DE SEGUNDA GENERACIÓN			
Cetirizina			
Children's Zyrtec Allergy Syrup OTC	1 mg/ml	Jarabe	6-12 meses: 2,5 mg una vez al día 12-23 meses: inicial: 2,5 mg una vez al día; la posología puede aumentarse a 2,5 mg dos veces al día
Children's Zyrtec Chewable OTC	5 mg, 10 mg	Comprimidos masticables	2-5 años: 2,5 mg/día; puede aumentarse hasta un máximo de 5 mg/día administrados en 1-2 dosis
Zyrtec tablets OTC	5 mg, 10 mg	Comprimidos	≥6 años: 5-10 mg/día en 1-2 dosis
Zyrtec Liquid Gels OTC	10 mg	Geles llenos de líquido	

Tabla 168.3 Tratamientos orales de la rinitis alérgica (sin receta, ejemplos) (cont.)

GENÉRICO/MARCA	POTENCIA	PREPARADOS	POSOLOGÍA
Levocetirizina Xyzal	5 mg 0,5 mg/ml	Comprimidos Solución oral	2-5 años: 1,25 mg una vez al día por la noche 6-11 años: 2,5 mg oral una vez al día por la noche ≥12 años: 5 mg oral una vez al día por la noche
Desloratadina Clarinet	0,5 mg/ml 5 mg	Solución oral Comprimidos	6-11 meses: 2 ml una vez al día 12 meses-5 años: 2,5 ml una vez al día 6-11 años: 5 ml una vez al día 12-adulto: 5 mg una vez al día
Fexofenadina HCl OTC Children's Claritin OTC	30 mg, 60 mg, 180 mg 5 mg/5 ml	Comprimidos Jarabe	6-11 años: 30 mg dos veces al día 12 adultos: 60 mg dos veces al día; 180 mg una vez al día 2-5 años: 5 mg una vez al día. 6-adultos: 10 mg una vez al día
Children's Allegra OTC ODT*	30 mg	Comprimidos de dispersión oral	6-11 años: 30 mg 2 veces al día
Children's Allegra Oral Suspension OTC	30 mg/5 ml	Suspensión	>2-11 años: 30 mg cada 12 horas
Allegra OTC	Comprimidos de 30, 60 y 180 mg	Comprimidos	>12 años-adultos: 60 mg cada 12 horas; 180 mg una vez al día
Loratadina Alavert OTC ODT*	10 mg 10 mg 10 mg 5 mg 1 mg/ml	Comprimidos de dispersión oral Comprimidos Cápsulas llenas de líquido Comprimidos masticables Jarabe	2-5 años: 5 mg una vez al día >6 años: 10 mg una vez al día o 5 mg dos veces al día

*Las formas dispersables (ODT) contienen fenilalanina.

La posología recomendada se ha tomado en parte de Engorn B, Flerlage J, for the Johns Hopkins Hospital: *The Harriet Lane Handbook*, ed 20. Philadelphia, 2015 Elsevier/Saunders.

Tabla 168.4 Antihistamínicos + simpaticomiméticos (ejemplos)

GENÉRICO/MARCA	POTENCIA	PREPARADOS	POSOLOGÍA
Maleato de clorfeniramina HCl de fenilefrina Sudafed Sinus & Allergy	4 mg 10 mg	Comprimidos	>12 años: 1 comprimido cada 4 horas; no superar 6 comprimidos diarios
Cetirizina + seudoefedrina Zyrtec-D 12 hour	5 mg de cetirizina + 120 mg de seudoefedrina	Comprimidos de liberación lenta	>12 años: 1 comprimido cada 12 horas

La posología recomendada se ha tomado en parte de Engorn B, Flerlage J, for the Johns Hopkins Hospital: *The Harriet Lane Handbook*, ed 20. Philadelphia, 2015 Elsevier/Saunders.

Tabla 168.5 Otros pulverizadores intranasales

FÁRMACOS	INDICACIONES (I), MECANISMO(s) DE ACCIÓN (M) Y POSOLOGÍA	COMENTARIOS, PRECAUCIONES, ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y VIGILANCIA
Bromuro de ipratropio: Atrovent nasal spray (0,06%)	I: alivio sintomático de la rinorrea M: anticolinérgico Catarros (alivio sintomático de la rinorrea): 5-12 años: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal 3 veces/día ≥12 años y adultos: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal 3-4 veces/día	El aerosol Atrovent para inhalación está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la lecitina de soja No se ha establecido la seguridad y la eficacia de su uso más de 4 días en pacientes con catarro común Efectos adversos: epistaxis, sequedad nasal, náuseas
Azelastina: Astelin	I: tratamiento de rinorrea, estornudos y prurito nasal M: antagonista de receptor H ₁ de la histamina 6-12 años: 1 pulverización cada 12 horas >12 años: 1-2 pulverizaciones cada 12 horas	Puede causar somnolencia Efectos adversos: cefalea, somnolencia, sabor amargo
Cromoglicato sódico: NasalCrom	I: rinitis alérgica M: inhibición de desgranulación del mastocito >2 años: 1 pulverización 3-4 veces al día; máximo 6 veces/día	No es eficaz de inmediato; requiere una administración frecuente

(Continúa)

Tabla 168.5 Otros pulverizadores intranasales (cont.)

FÁRMACOS	INDICACIONES (I), MECANISMO(s) DE ACCIÓN (M) Y POSOLOGÍA	COMENTARIOS, PRECAUCIONES, ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y VIGILANCIA
Oximetazolina: Afrin Nostrilla	I: alivio sintomático de la congestión de la mucosa nasal. M: agonista adrenérgico, vasoconstrictor Solución al 0,05%: instilar 2-3 pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día; el tratamiento no debe superar los 3 días	La dosis excesiva puede causar una depresión profunda del sistema nervioso central (SNC) El uso durante más de 3 días puede provocar una congestión nasal de rebote acentuada No repetir más de una vez al mes Usar con precaución en pacientes con hipertiroidismo, cardiopatía, hipertensión y diabetes Efectos adversos: hipertensión, palpitaciones, bradicardia refleja, nerviosismo, mareo, insomnio, cefalea, depresión del SNC, convulsiones, alucinaciones, náuseas, vómitos, midriasis, aumento de la presión intraocular, visión borrosa
Fenilefrina: Neo-Synephrine	I: alivio sintomático de la congestión de la mucosa nasal. M: agonista adrenérgico, vasoconstrictor 2-6 años: 1 gota cada 2-4 horas de solución al 0,125% a demanda. Nota: El tratamiento no debe superar 3 días seguidos 6-12 años: 1-2 pulverizaciones o 1-2 gotas cada 4 horas de solución al 0,25% a demanda. Nota: el tratamiento no debe superar 3 días seguidos >12 años: 1-2 pulverizaciones o 1-2 gotas cada 4 horas de solución al 0,25-0,5% a demanda; puede usarse la solución al 1% en adultos con congestión nasal extrema. Nota: el tratamiento no debe superar 3 días seguidos	El uso durante más de 3 días puede provocar una congestión nasal de rebote acentuada No repetir más de una vez al mes No se han comercializado soluciones al 0,16% y al 0,125% Efectos adversos: bradicardia refleja, excitabilidad, cefalea, ansiedad y mareo

Tabla 168.6 Corticoides intranasales inhalados

FÁRMACO	INDICACIONES (I), MECANISMO(s) DE ACCIÓN (M) Y POSOLOGÍA	COMENTARIOS, PRECAUCIONES, ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y VIGILANCIA
Beclometasona OTC	I: rinitis alérgica M: antiinflamatorio, modulador inmunitario	Agitar el envase antes de usar; sonarse la nariz; taparse un orificio nasal, administrar la dosis en el otro Efectos adversos: quemazón e irritación de la mucosa nasal, epistaxis Vigilar el crecimiento
Beconase AQ (42 µg/pulverización) Qnasl (80 µg/pulverización) OTC	6-12 años: 1 pulverización en cada fosa nasal cada 12 horas >12 años: 1 o 2 pulverizaciones en cada fosa nasal cada 12 horas	
Flunisolida OTC	6-14 años: 1 pulverización en cada fosa nasal 3 veces al día o 2 pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día; no superar las 4 pulverizaciones/día en cada fosa nasal ≥15 años: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día (mañana y tarde); puede aumentar a 2 pulverizaciones 3 veces al día; dosis máxima: 8 pulverizaciones/día en cada fosa nasal (400 µg/día)	Agitar el envase antes de usar; sonarse la nariz; taparse un orificio nasal, administrar la dosis en el otro Efectos adversos: quemazón e irritación de la mucosa nasal, epistaxis Vigilar el crecimiento
Triamcinolona Nasacort AQ (55 µg/pulverización) OTC Propionato de fluticasona (disponible como preparado genérico) OTC	I: rinitis alérgica M: antiinflamatorio, modulador inmunitario 2-6 años: 1 pulverización en cada fosa nasal al día 6-12 años: 1-2 pulverizaciones en cada fosa nasal al día ≥12 años: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal al día I: rinitis alérgica M: antiinflamatorio, modulador inmunitario	Agitar el envase antes de usar; sonarse la nariz; taparse un orificio nasal, administrar la dosis en el otro Efectos adversos: quemazón e irritación de la mucosa nasal, epistaxis Vigilar el crecimiento Agitar el envase antes de usar; sonarse la nariz; taparse un orificio nasal, administrar la dosis en el otro Ritonavir aumenta de forma significativa las concentraciones séricas de fluticasona y puede dar lugar a efectos sistémicos de los corticoides Utilice fluticasona con precaución en pacientes que reciben ketoconazol u otros inhibidores de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 Efectos adversos: quemazón e irritación de la mucosa nasal, epistaxis Vigilar el crecimiento

(Continúa)

Tabla 168.6 Corticoides intranasales inhalados (cont.)

FÁRMACO	INDICACIONES (I), MECANISMO(s) DE ACCIÓN (M) Y POSOLOGÍA	COMENTARIOS, PRECAUCIONES, ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y VIGILANCIA
Flonase (50 µg/spray) OTC	≥4 años: 1-2 pulverizaciones en cada fosa nasal	
Euroato de fluticasona: Veramyst (27,5 µg/pulverización)	2-12 años: Dosis inicial: 1 pulverización (27,5 µg/pulverización) por fosa nasal una vez al día (55 µg/día) Los pacientes que no muestran una respuesta adecuada pueden usar 2 pulverizaciones por fosa nasal una vez al día (110 µg/día) Una vez controlados los síntomas la dosis puede reducirse a 55 µg una vez al día La dosis diaria total no debe superar las 2 pulverizaciones en cada fosa nasal (110 µg/día) ≥12 años y adolescentes: Dosis inicial: 2 pulverizaciones (27,5 µg/pulverización) por fosa nasal una vez al día (110 µg/día) Una vez controlados los síntomas la dosis puede reducirse a 1 pulverización por fosa nasal una vez al día (55 µg/día) La dosis diaria total no debe superar las 2 pulverizaciones en cada fosa nasal (110 µg/día)	
Mometasona Nasonex (50 µg/pulverización)	I: rinitis alérgica M: antiinflamatorio, modulador inmunitario 2-12 años: 1 pulverización en cada fosa nasal al día ≥12 años: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal al día	La mometasona y sus principales metabolitos son indetectables en el plasma después de la administración nasal de las dosis recomendadas El tratamiento preventivo de la rinitis alérgica estacional debe comenzar 2-4 semanas antes de la estación del polen Agitar el envase antes de usar; sonarse la nariz; taparse un orificio nasal, administrar la dosis en el otro Efectos adversos: quemazón e irritación de la mucosa nasal, epistaxis Vigilar el crecimiento
Budesónida OTC	I: rinitis alérgica M: antiinflamatorio, modulador inmunitario	Agitar el envase antes de usar; sonarse la nariz; taparse un orificio nasal, administrar la dosis en el otro Efectos adversos: quemazón e irritación de la mucosa nasal, epistaxis Vigilar el crecimiento
Ciclesónida Omnaris Zetonna (50 µg/pulverización)	I: rinitis alérgica M: Antiinflamatorio, modulador inmunitario. 2-12 años: 1-2 pulverizaciones en cada fosa nasal al día ≥12 años: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día	Antes del primer uso agitar suavemente y cebar la bomba presionando ocho veces Si el producto no se usa durante 4 días consecutivos agitar suavemente y volver a realizar ocho pulsaciones o hasta que aparezca una pulverización fina
Azelastina/fluticasona (137 µg de azelastina/50 µg de fluticasona) Dymista	≥12 años: 1 pulverización en cada fosa nasal dos veces al día	Agitar suavemente el envase antes de usarlo. Sonarse la nariz para limpiar las fosas nasales. Mantener la cabeza inclinada hacia abajo cuando se administre la pulverización. Introducir la punta del aplicador 0,5-1 cm en cada fosa nasal. Aspirar fuerte a través de la nariz. Mientras se inhala apretar la bomba para liberar el producto

El tratamiento de la RA con antihistamínicos orales y corticoides nasales proporciona suficiente alivio en la mayoría de los pacientes de **conjuntivitis alérgica** coexistente. Si fracasa, pueden añadirse más tratamientos dirigidos sobre todo a la conjuntivitis alérgica (v. cap. 172). Los corticoides intranasales tienen cierto valor en el tratamiento de los síntomas oculares, pero los corticoides oftálmicos siguen siendo los fármacos más potentes para la alergia ocular, a pesar de que tienen riesgo de efectos adversos, como el retraso en la cicatrización de las heridas, la infección secundaria, la elevación de la presión intraocular y la formación de cataratas. Los corticoides oftálmicos solo son adecuados para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica que no responde a los medicamentos previamente expuestos. Una práctica sensata conlleva la ayuda de un oftalmólogo.

PRONÓSTICO

El tratamiento con antihistamínicos no sedantes y corticoides tópicos, cuando se administra de forma apropiada, mejora las medidas de la calidad de vida en los pacientes con rinitis alérgica. Las cifras comunicadas de remisión en los niños están entre el 10 y el 23%. La farmacoterapia que reduzca las células y citocinas implicadas en la inflamación y trate la alergia como un proceso sistémico está en el horizonte, y la acción más dirigida de fármacos basada en el desarrollo de marcadores biológicos específicos y de perfiles génicos será pronto una realidad.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 169

Asma en la infancia

Andrew H. Liu, Joseph D. Spahn
y Scott H. Sicherer

El **asma** es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que da lugar a una obstrucción episódica del flujo de aire. Esta inflamación crónica subraya la colapsabilidad que tienen las vías respiratorias, la **hiperreactividad bronquial (HRB)**, ante estímulos comunes. El tratamiento del asma pretende reducir la inflamación de la vía respiratoria minimizando la exposición a estímulos ambientales proinflamatorios, usando medicamentos antiinflamatorios «controladores» a diario y controlando trastornos asociados que pueden empeorar el asma. Una menor inflamación suele llevar a controlarla mejor, con menos exacerbaciones y menor necesidad de medicamentos «de alivio rápido». No obstante, todavía se pueden producir exacerbaciones. La intervención temprana con corticoides sistémicos reduce mucho la gravedad de tales episodios. Los avances en el tratamiento, y en especial la farmacoterapia, hacen posible que todos, menos el niño con un asma difícil, lleven una vida normal.

Etiología

Aunque no se ha determinado la causa del asma infantil, se ha implicado a una combinación de exposiciones ambientales y predisposiciones biológicas y genéticas inherentes (fig. 169.1). En el anfitrión predisposto, las respuestas

inmunitarias a estas exposiciones frecuentes de la vía respiratoria (p. ej., virus respiratorios, alérgenos, humo de tabaco, contaminantes atmosféricos) pueden estimular una inflamación prolongada y patogénica y una reparación aberrante de los tejidos respiratorios lesionados (fig. 169.2). Se desarrolla disfunción pulmonar (HRB, flujo de aire reducido) y la reestructuración de la vía respiratoria. Estos procesos patogénicos en el pulmón en crecimiento durante las primeras fases de la vida influyen de manera adversa en el crecimiento y diferenciación de las vías respiratorias, lo que conduce a una alteración de estas en edades maduras. Una vez que el asma ha aparecido, parece que la exposición inflamatoria continua la empeora, induciendo la persistencia de la enfermedad y aumentando el riesgo de exacerbaciones graves.

Genética

Hasta la fecha se han ligado al asma más de 100 *locus* génicos, aunque pocos se han ligado de forma reproducible al asma en diferentes cohortes estudiadas. Los *loci* consistentes incluyen variantes genéticas que provocan un aumento de la susceptibilidad a exposiciones comunes como a virus respiratorios y a contaminantes ambientales.

Ambiente

Los episodios recidivantes de sibilancias al principio de la infancia se asocian a virus respiratorios frecuentes, especialmente los rinovirus, virus respiratorio sincitial (VRS), el virus de la gripe, el adenovirus, el virus parainfluenza y el metapneumovirus humano. Esta asociación implica que las características del anfitrión, que influyen en las defensas inmunitarias, la inflamación y la extensión de la lesión en la vía respiratoria producida por virus patógenos ubicuos, son la base de la proclividad a presentar sibilancias recidivantes al principio de la infancia. Otras exposiciones de la vía respiratoria pueden exacerbar también su inflamación activa, aumentar la gravedad de la enfermedad y perpetuar el asma. La exposición a alérgenos en el hogar en los sujetos sensibilizados puede iniciar la inflamación de las vías respiratorias y la hipersensibilidad a otros irritantes, y está ligada causalmente a la gravedad, las exacerbaciones y la persistencia de la enfermedad. En consecuencia, la eliminación de los alérgenos ofensivos puede resolver los síntomas de asma y a veces «curarlo». El humo ambiental de tabaco y los contaminantes del aire frecuentes agravan la inflamación de las vías respiratorias y aumentan la gravedad del asma. El aire frío y seco, la hiperventilación debida al ejercicio o el juego y los olores fuertes pueden desencadenar la broncoconstricción. Aunque muchas exposiciones que desencadenan y agravan el asma son bien conocidas, las características ambientales causales subyacentes al desarrollo de las predisposiciones del anfitrión a las diferentes exposiciones frecuentes de la vía respiratoria no se han definido bien. Vivir en medio rural o en comunidades agrícolas puede ser un factor ambiental protector.

Epidemiología

El asma es una enfermedad crónica común que produce una morbilidad considerable. En 2011, más de 10 millones de niños (14% de los niños estadounidenses) habían sido diagnosticados de asma y un 70% de este grupo refería asma en el momento actual. El sexo masculino y la pobreza son factores de riesgo demográficos de asma infantil en EE.UU. Alrededor del 15% de los niños vs el 13% de las niñas había tenido asma; y el 18% de todos los niños que vivían en familias pobres (ingresos inferiores a los 25.000 dólares anuales) vs el 12% de los niños que vivían en familias no consideradas pobres, habían tenido asma.

El asma infantil se encuentra entre las causas más frecuentes de visitas a departamentos de urgencias, hospitalizaciones y absentismo escolar. En EE.UU. en 2006, el asma infantil supuso 593.000 visitas a servicios de urgencias, 155.000 hospitalizaciones y 167 muertes. Una disparidad en el pronóstico del asma liga las frecuencias altas de hospitalización y muerte por asma a la pobreza, las minorías étnicas y la vida en las ciudades. En los últimos dos decenios, los niños de raza negra habían tenido 2-7 veces más visitas a urgencias, hospitalizaciones y muertes como resultado del asma que los niños que no eran de raza negra. Aunque su prevalencia actual es mayor en los niños estadounidenses de raza negra que en los de otras razas (en 2011, el 16,5% comparada con el 8,1% en niños de raza blanca y el 9,8% en niños latinos), las diferencias en la prevalencia no pueden explicar por completo la disparidad en el pronóstico del asma.

Parece que su prevalencia está aumentando en todo el mundo, a pesar de las considerables mejoras en nuestro enfoque y en la farmacopea para tratar el asma. Aunque el asma infantil puede haber alcanzado un *plateau* en EE.UU. después de 2008, numerosos estudios realizados en diferentes países han comunicado un incremento en la prevalencia del asma de alrededor de un 50% en el último decenio. La prevalencia varía ampliamente en diferentes zonas. Un estudio sobre la prevalencia del asma infantil realizado



Fig. 169.1 Etiología y patogenia del asma. Una combinación de factores ambientales y genéticos al principio de la vida modela la forma en que el sistema inmunitario se desarrolla y responde a exposiciones ambientales ubicuas. Los microbios respiratorios, los aeroalérgenos y los contaminantes que pueden dañar las vías respiratorias inferiores pueden dirigir el proceso morboso a los pulmones. Las respuestas inmunitarias aberrantes y las reparadoras frente a la lesión de la vía respiratoria subyacen a la enfermedad persistente. HRB, hiperreactividad bronquial; HTA, humo de tabaco ambiental.

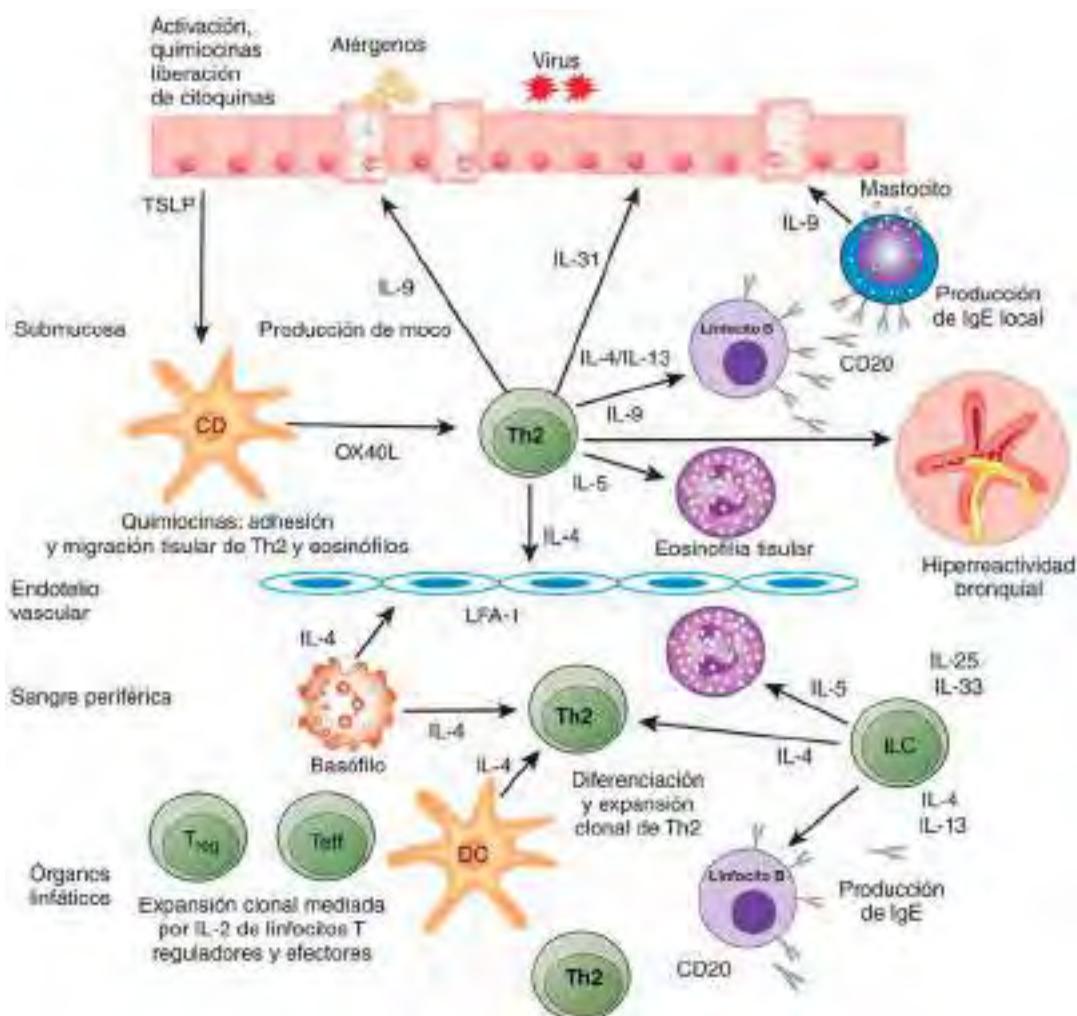


Fig. 169.2 Inflamación asmática (fase efectora). La activación de las células epiteliales con la producción de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias induce inflamación y contribuye a una respuesta de células T colaboradoras tipo 2 (Th2) con factor de necrosis tumoral (TNF)- α , interleucina (IL)-13, linfofotina del estroma timíco (TSLP), IL-25, IL-31 e IL-33. La migración de las células inflamatorias a los tejidos asmáticos está regulada por las quimiocinas. La migración de Th2 y eosinófilos es inducida por la eotaxina, la quimiocina derivada de monocitos (MDC) y la quimiocina regulada por activación (TARC). Se observa apoptosis epitelial y desprendimiento, mediado principalmente por interferón (IFN)- γ y TNF- α . La respuesta adaptativa Th2 incluye la producción de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. Las células linfoides innatas, particularmente ILC2, también secretan IL-5 e IL-13. La eosinofilia tisular está regulada por IL-5, IL-25 e IL-33. La producción local y sistémica de IgE se observa en la mucosa bronquial. La activación del receptor de IgE Fc ϵ RI en la superficie de los mastocitos y los basófilos y su desgranulación es provocada por la exposición al alérgeno. (De Leung DYM, Szefler SJ, Bonilla FA, et al, editors: Pediatric allergy principles and practice, ed 3, Philadelphia, 2016, Elsevier, p. 260.)

en 232 centros de 97 países (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, fase 3) encontró una amplia variedad de prevalencias de sibilancias actuales en niños de 6-7 años (2,4-37,6%) y de 13-14 años (0,8-32,6%). Además, la prevalencia del asma se correlacionó bien con la prevalencia comunicada de rinoconjuntivitis alérgica y eczema atópico. El asma infantil es más frecuente en las ciudades modernas y en las naciones ricas, y está muy ligada a otras enfermedades alérgicas. Por el contrario, los niños que viven en zonas rurales de países en desarrollo y comunidades granjeras con animales domésticos tienen menor probabilidad de experimentar asma y alergia.

Alrededor del 80% de los pacientes asmáticos refiere el inicio de su enfermedad antes de los 6 años de edad. Sin embargo, de todos los niños pequeños que experimentan sibilancias recidivantes, solo una minoría padece un asma persistente al final de la infancia. Se han identificado los factores de riesgo de asma persistente al principio de la infancia (**tabla 169.1**) que se han considerado importantes (asma en los progenitores, eczema, sensibilización a aeroalérgenos) y secundarios (rinitis alérgica, sibilancias independientes de los catarros, ≥4% de eosinófilos en la sangre periférica, sensibilización a alérgenos alimentarios). La alergia en los niños pequeños con tos o sibilancias recurrentes es el principal factor de riesgo de la persistencia del asma infantil.

Tabla 169.1 Factores de riesgo de la primera infancia para el asma persistente

Asma parental*
Alergia:
• Dermatitis atópica (eczema)*
• Rinitis alérgica
• Alergia a la comida
• Sensibilización a alérgenos inhalados*
• Sensibilización a alérgenos alimentarios
Infección severa del tracto respiratorio inferior:
• Neumonía
• Bronquiolitis que requiere hospitalización
Sibilancias aparte de los resfriados
Género masculino
Bajo peso al nacer
Exposición ambiental al humo del tabaco
Función pulmonar reducida al nacer
Alimentación artificial en lugar de lactancia materna

*Principales factores de riesgo.

Tipos de asma infantil

Hay dos clases frecuentes de asma infantil basadas en diferentes cursos naturales: 1) las **sibilancias recidivantes** al principio de la infancia, desencadenadas sobre todo por infecciones víricas frecuentes de la vía respiratoria que habitualmente se resuelven durante los años preescolares o primeros años escolares; y 2) el **asma crónica** asociada a la alergia que persiste en fases posteriores de la infancia y a menudo en la vida adulta (tabla 169.2). Los niños escolarizados con asma persistente leve-moderada mejoran generalmente en la adolescencia y algunos (alrededor del 40%) sufren una enfermedad intermitente. Es más

Tabla 169.2 Patrones de asma en la infancia, basados en la historia natural y el manejo del asma

SIBILANCIAS NO ATÓPICAS TRANSITORIAS

Común en los primeros años de preescolar

Tos/sibilancias recurrentes, principalmente desencadenadas por infecciones virales respiratorias comunes

Por lo general, se resuelve durante el preescolar y los años escolares inferiores, sin mayor riesgo de asma en la edad adulta

Flujo de aire reducido al nacer, que sugiere vías aéreas relativamente estrechas; AHR cerca del nacimiento; mejora por edad escolar

ASMA PERSISTENTE ASOCIADA A ATOPIA

Comienza en los primeros años de preescolar

Asociado con la atopia en los primeros años de preescolar:

- Clínico (p. ej., dermatitis atópica en la infancia, rinitis alérgica, alergia alimentaria)
 - Biológico (p. ej., sensibilización temprana a alérgenos inhalantes, aumento de IgE en suero, aumento de eosinófilos en sangre)
 - Mayor riesgo de persistencia en la infancia y la edad adulta
- Anomalías en la función pulmonar:
- Aquellos con inicio antes de los 3 años adquieren un flujo de aire reducido en edad escolar
 - Aquellos con síntomas de inicio tardío o con sensibilización alérgica posterior son menos propensos a experimentar limitación del flujo de aire en la infancia

ASMA CON DISMINUCIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR

Niños con asma con aumento progresivo de la limitación al flujo de aire

Asociado con hiperinflación en la infancia, género masculino

TIPOS DE MANEJO DEL ASMA

(De las guías nacionales e internacionales para el manejo del asma)

Clasificación de gravedad*

- Gravedad de la enfermedad intrínseca sin tomar medicamentos para el asma

Intermitente

Persistente:

- Leve
- Moderado
- Grave

Clasificación de control†

- Evaluación clínica mientras se maneja y trata el asma

Bien controlada

Parcialmente controlada

Muy mal controlada

Patrones de gestión

- **Fácil de controlar:** bien controlada con bajos niveles de terapia de control diaria
- **Difícil de controlar:** bien controlada con múltiples y/o altos niveles de terapias controladoras
- **Exacerbadores:** a pesar de estar bien controlados, continúan teniendo exacerbaciones graves.
- **Refractarios:** continúan teniendo asma mal controlada a pesar de los niveles múltiples y altos de terapias controladoras

probable que remita la enfermedad más leve. El tratamiento con corticoides controladores inhalados en los niños con asma persistente no modifica la probabilidad de superar el asma en fases posteriores de la infancia; pero, como los niños con asma mejoran generalmente con la edad, su necesidad de tratamiento conservador disminuye posteriormente y a menudo se resuelve. El menor incremento y la pérdida progresiva de la función pulmonar puede ser una característica de la enfermedad persistente problemática.

El asma también se clasifica por la **gravedad de la enfermedad** (p. ej., intermitente o persistente [leve, moderada o grave]) o el control (p. ej., bien controlada, no bien controlada o muy mal controlada), especialmente para su tratamiento. Como la mayoría de los niños con asma puede controlarse con las guías terapéuticas tradicionales, los niños con asma también pueden caracterizarse en función de su respuesta al tratamiento y requisitos de medicamentos en: 1) **fácil de controlar:** bien controlada con bajos niveles de tratamiento controlador; 2) **difícil de controlar:** bien controlada con múltiples tratamientos controladores o múltiples fármacos controladores; 3) **exacerbadores:** a pesar de estar bien controlada continúan teniendo exacerbaciones graves, y 4) **asma refractaria:** continúa teniendo asma mal controlada a pesar de múltiples tratamientos controladores y a niveles altos (v. tabla 169.2). Se cree que diferentes procesos patológicos de las vías respiratorias que producen inflamación de las mismas, HRB y congestión y bloqueo de la vía respiratoria subyacen a estos diferentes tipos de asma.

PATOGENIA

La obstrucción al flujo de aire en el asma es el resultado de numerosos procesos patológicos. En las vías respiratorias pequeñas, el flujo de aire está regulado por el músculo liso que rodea las luces; la broncoconstricción de estas bandas musculares bronquiolares restringe o bloquea el flujo de aire. Un infiltrado inflamatorio celular y exudado caracterizado por eosinófilos, pero que también incluye otros muchos tipos de células inflamatorias (neutrófilos, monocitos, linfocitos, mastocitos, basófilos), puede llenar y obstruir las vías respiratorias, e inducir una lesión epitelial y su descamación a la luz de las vías respiratorias. Los linfocitos T cooperadores y otras células inmunitarias que producen citocinas (interleucina [IL] 4, IL-5, IL-13) y quimicinas (eotaquicina) proinflamatorias y proalérgicas median este proceso inflamatorio (v. fig. 169.2). Las respuestas inmunitarias patológicas y la inflamación también pueden deberse a una interrupción de los procesos reguladores normales de la inmunidad (p. ej., los linfocitos T reguladores que producen IL-10 y factor transformador del crecimiento β) que amortiguan la inmunidad efectora y la inflamación cuando ya no son necesarias. La hipersensibilidad o sensibilidad a diversas exposiciones o desencadenantes (Tabla 169.3) puede conducir a la inflamación, la HRB, el edema, el engrosamiento de la membrana basal, el depósito subepitelial de colágeno, la hipertrofia del músculo liso y de las glándulas mucosas y la hipersecreción de moco, todos ellos procesos que contribuyen a obstruir el flujo de aire.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La tos seca y las sibilancias respiratorias intermitentes son los síntomas crónicos más comunes del asma. Los niños mayores y los adultos referirán sensación de respiración insuficiente y congestión y opresión torácicas; los niños pequeños es más probable que presenten dolor torácico intermitente no focalizado. Los síntomas respiratorios pueden empeorar por la noche, asociados al sueño, en especial durante las exacerbaciones prolongadas desencadenadas por infecciones respiratorias o aeroalérgenos. Los síntomas diurnos, ligados a menudo a actividades físicas (inducidos por el ejercicio) o al juego, los refieren con mayor frecuencia los niños. Otros síntomas de asma en los niños pueden ser sutiles e inespecíficos, como la limitación impuesta por ellos mismos en las actividades físicas, el cansancio general (posiblemente debido a trastornos del sueño) y la dificultad para mantener el nivel de los compañeros en las actividades físicas. Preguntar sobre experiencias previas con los medicamentos para el asma (broncodilatadores) puede proporcionar el antecedente de la mejora de los síntomas con el tratamiento que apoya el diagnóstico de asma. La falta de mejora con el tratamiento broncodilatador y corticoideo es incompatible con un asma subyacente y debe llevar a considerar con más fuerza trastornos que simulan el asma.

Los síntomas de asma pueden desencadenarlos numerosos acontecimientos o exposiciones comunes: ejercicio físico e hiperventilación (risa), el aire seco o frío y los irritantes de la vía respiratoria (v. tabla 169.3). Las exposiciones que inducen inflamación de la vía respiratoria, como las infecciones por microorganismos respiratorios frecuentes (rinovirus, VRS, metapneumovirus, virus paraínfluenza, adenovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) y aeroalérgenos en niños sensibilizados, también aumentan la HRB a las exposiciones al aire frío y seco e irritante. Los antecedentes ambientales son fundamentales para un diagnóstico y tratamiento óptimos del asma.

*De National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 (EPR3): *Guideline for the diagnosis and management of asthma*, NIH Pub No 07-4051, Bethesda, MD, 2007, US Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/asthma-guidelines/full-report>.

AHR, hiperreactividad de las vías aéreas.

Tabla 169.3 Desencadenantes de asma

INFECCIONES VIRALES COMUNES DEL TRACTO RESPIRATORIO	
AEROALÉRGENOS EN PACIENTES ASMÁTICOS SENSIBILIZADOS	
<i>Alérgenos de interior</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Caspa de animales • Ácaros del polvo • Cucarachas • Hongos 	
<i>Aeroalérgenos estacionales</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Pólenes (árboles, pastos, malezas) • Hongos estacionales 	
CONTAMINANTES DEL AIRE	
<ul style="list-style-type: none"> • Humo de tabaco ambiental • Ozono • Dióxido de nitrógeno • Dióxido de azufre • Materia en partículas • Humo de leña o carbón • Micotoxinas • Endotoxina • Polvo 	
VAPORES Y OLORES INTENSOS O TÓXICOS	
<ul style="list-style-type: none"> • Perfumes, lacas para el cabello • Productos de limpieza 	
EXPOSICIONES OCUPACIONALES	
<ul style="list-style-type: none"> • Exposición en granjas y graneros • Formaldehídos, cedro, vapores de pintura 	
AIRE SECO FRÍO	
EJERCICIO	
LLORAR, REÍR, HIPERVENTILAR	
COMORBILIDADES	
<ul style="list-style-type: none"> • Rinitis • Sinusitis • Reflujo gastroesofágico 	
FÁRMACOS	
<ul style="list-style-type: none"> • Aspirina y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos • β-bloqueantes 	

La presencia de factores de riesgo, como el antecedente de otros trastornos alérgicos (rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, alergias alimentarias), asma en los padres o síntomas aparte de los catarros, apoya el diagnóstico de asma. Durante las visitas clínicas habituales, los niños que la padecen típicamente se presentan sin signos anormales, lo que subraya la importancia de la anamnesis médica en el diagnóstico del asma. Algunos pueden manifestar una tos seca y persistente. La exploración del tórax es a menudo normal. Las respiraciones profundas pueden a veces desencadenar sibilancias indetectables de otra forma. En la clínica, la resolución rápida (en menos de 10 minutos) o la mejora convincente de los síntomas y los signos de asma con la administración de un **β -agonista de acción corta (ABAC; p. ej., el salbutamol)** apoyan el diagnóstico de asma.

Las exacerbaciones del asma pueden clasificarse por su gravedad basándose en síntomas, signos y deterioro funcional (**Tabla 169.4**). Pueden apreciarse sibilancias espiratorias y una inspiración prolongada mediante la auscultación. La reducción de los ruidos respiratorios en alguno de los campos pulmonares, habitualmente en el campo pulmonar inferior derecho, es compatible con una hipovenitilación regional causada por una obstrucción de las vías respiratorias. Pueden escucharse a veces **roncus** y **crepitantes** por la excesiva producción de moco y el exudado inflamatorio de las vías respiratorias. La combinación de crepitantes segmentarios y ruidos respiratorios reducidos puede indicar una atelectasia pulmonar segmentaria que es difícil de distinguir de la neumonía bronquial y puede complicar el tratamiento del asma aguda. En las exacerbaciones graves, la mayor obstrucción de las vías respiratorias hace más laboriosa la respiración y provoca una insuficiencia respiratoria, que se manifiesta con sibilancias espiratorias e inspiratorias, prolongación de la inspiración, escasa entrada de aire, retracciones supraesternal e intercostal, aleteo nasal y uso de músculos respiratorios accesorios. En la última fase, el flujo de aire puede ser tan limitado que no se escuchen sibilancias (**tórax silente**).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Muchos trastornos respiratorios infantiles pueden debutar con síntomas y signos parecidos a los del asma (**tabla 169.5**). Junto al asma, otros trastornos que producen tos crónica e intermitente son el reflujo gastroesofágico (RGE) y la rinosinusitis. El RGE y la sinusitis crónica pueden ser difíciles de diagnosticar en los niños en los que es difícil realizar pruebas de función pulmonar. El RGE es asintomático en estos, y aquellos con sinusitis crónica no refieren síntomas específicos de este trastorno como presión sinusal y dolor localizados. Además, el RGE y la rinosinusitis coinciden a menudo con el asma infantil y, si no se tratan de forma específica, pueden dificultar el tratamiento del asma.

Al principio de la vida la tos crónica y las sibilancias pueden indicar una aspiración recidivante, una **tracheobroncomalacia**, (una anomalía anatómica congénita de las vías respiratorias), la aspiración de un cuerpo extraño, la fibrosis quística o la displasia broncopulmonar.

En los niños mayores y adolescentes, la **disfunción de las cuerdas vocales (DCV)** puede manifestarse en forma de sibilancias diurnas intermitentes. Las cuerdas vocales se cierran de forma involuntaria durante la inspiración y a veces la espiración, lo que produce sensación de falta de aire, tos, opresión faríngea y a menudo una sibilancia laringea audible o estridor. En la mayoría de los casos de DCV las pruebas espirométricas de función pulmonar revelarán curvas flujo-volumen inspiratorias y espiratorias «truncadas» e incoherentes, un patrón que difiere del reproducible de limitación del flujo aéreo en el asma que mejora con broncodilatadores. La DCV puede coexistir con el asma. La hipercapnia o la hipoxia importante son poco frecuentes en la DCV. La rinolaringoscopia flexible en el paciente con una DCV sintomática puede revelar movimientos paradójicos de la cuerda vocal con unas cuerdas con una configuración anatómica normal. Antes del diagnóstico, los pacientes con DCV frecuentemente se tratan sin éxito con múltiples clases de medicamentos para el asma. Este trastorno puede tratarse bien mediante entrenamiento logoterapélico con relajación y el control del movimiento vocal. Además, el tratamiento de las causas subyacentes de la irritabilidad vocal (p. ej., el RGE o la aspiración, la rinitis alérgica, la rinosinusitis, el asma) puede mejorar la DCV. Durante las exacerbaciones agudas de DCV, las técnicas respiratorias de relajación junto a la inhalación de heliox (una mezcla de 70% de helio y 30% de oxígeno) pueden aliviar el espasmo de la cuerda vocal y los síntomas de la DCV.

En algunos lugares, la neumonitis por hipersensibilidad (comunidades granjeras, propietarios de pájaros en casa), las infestaciones pulmonares por parásitos (zonas rurales de países en desarrollo) o la tuberculosis pueden ser causas comunes de tos crónica o sibilancias. Las patologías raras que pueden simular asma en la infancia se refieren en la **tabla 169.5**. Las enfermedades pulmonares crónicas producen acropaquias, aunque son muy infrecuentes en el asma infantil.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de función pulmonar pueden ayudar a confirmar el diagnóstico de asma y determinar la gravedad de la enfermedad.

Pruebas de función pulmonar

Las medidas del **flujo espiratorio forzado** son útiles para diagnosticar y vigilar el asma y para evaluar la eficacia del tratamiento. Las pruebas de la función pulmonar son particularmente útiles en niños con asma que perciben mal la obstrucción al flujo aéreo o cuando no aparecen los signos físicos de alarma hasta que la obstrucción es grave.

Muchas directrices sobre el asma favorecen las medidas espirométricas del flujo aéreo y los volúmenes pulmonares durante las maniobras de espiración forzada como modelos de evaluación del asma. La **espirometría** es una medida objetiva útil de la limitación del flujo aéreo (**fig. 169.3**). La espirometría es una herramienta de evaluación esencial en los niños con riesgo de sufrir exacerbaciones de asma y en aquellos que perciben mal los síntomas del asma. Las medidas espirométricas válidas dependen de la capacidad de un paciente de realizar de forma adecuada una maniobra de espiración forzada, completa y reproducible, habitualmente factible en niños >6 años (con algunas excepciones más jóvenes).

En el asma, el bloqueo de la vía respiratoria reduce el flujo de aire con la espiración forzada (v. **fig. 169.3**). Como los pacientes asmáticos suelen tener hiperinsuflación pulmonar, el VEMS (o FEV₁, volumen espiratorio forzado en el primer segundo) puede simplemente ajustarse al volumen pulmonar espiratorio completo, la capacidad vital forzada (CVF), mediante el cociente VEMS/CVF. Un cociente VEMS/CVF <0,80 suele indicar una obstrucción significativa al flujo de aire (**tabla 169.6**). Se han determinado valores normales del VEMS en los niños en función de la altura, el género y la etnia. El VEMS anormalmente bajo en forma de porcentaje de las normas predichas es uno de los seis criterios usados para determinar la gravedad y

Tabla 169.4 Evaluación formal de la gravedad de la exacerbación del asma en urgencias y emergencias*

	LEVE	MODERADA	GRAVE	SUBGRUPO: PARADA RESPIRATORIA INMINENTE
SÍNTOMAS				
Falta de aliento	Al caminar	Mientras está en reposo (lactante: llanto más blando y corto, dificultad para alimentarse)	Mientras está en reposo (lactante: deja de alimentarse)	Disnea extrema Ansiedad
Dice: Estado de alerta	Puede tumbarse Frases largas Puede estar agitado	Prefiere sentarse Frases cortas Habitualmente agitado	Se sienta erguido Palabras Habitualmente agitado	Erguido, inclinado hacia adelante Incapaz de hablar Somnoliento o confuso
SIGNOS				
Frecuencia respiratoria [†]	Aumentada	Aumentada	A menudo >30 respiraciones/minuto	
Uso de músculos accesorios; retracciones supraesternales	Habitualmente no	Frecuente	Habitual	Movimiento toracoabdominal paradójico
Sibilancias	Moderadas; a menudo solo teleespiratorias	Fuertes; a lo largo de toda la espiración	Habitualmente fuertes; a lo largo de la inhalación y la espiración	Falta de sibilancias
Frecuencia del pulso (latidos/minuto) [‡]	<100	100-120	>120	Bradicardia
Pulso paradójico	Nulo <10 mmHg	Puede estar presente 10-25 mmHg	A menudo presente >25 mmHg (adulto) 20-40 mmHg (niño)	Su falta indica cansancio de músculos respiratorios
EVALUACIÓN FUNCIONAL				
Flujo espiratorio máximo (valor predicho o mejor personal)	≥70%	Aproximadamente el 40-69% o la respuesta tarda <2 horas	<40%	<25% [§]
PaO ₂ (a aire ambiente)	Normal (la prueba no suele ser necesaria)	≥60 mmHg (la prueba no suele ser necesaria)	<60 mmHg; posible cianosis	
y/o PCO ₂	<42 mmHg (la prueba no suele ser necesaria)	<42 mmHg (la prueba no suele ser necesaria)	≥42 mmHg; posible insuficiencia respiratoria	
SaO ₂ (a aire ambiente) a nivel del mar	>95% (la prueba no suele ser necesaria)	90-95% (la prueba no suele ser necesaria)	<90%	Hipoxia a pesar de oxigenoterapia
	La hipercapnia (hipoventilación) aparece con mayor facilidad en los niños pequeños que en los adultos y adolescentes			

*Notas:

- La presencia de varios parámetros, pero no necesariamente de todos, indica la clasificación general de la exacerbación.
- Muchos de estos parámetros no se han estudiado de forma sistemática, especialmente la forma en que se correlacionan. De este modo, solo sirven de guía general.
- La repercusión emocional de los síntomas de asma sobre el paciente y la familia es variable, pero debe reconocerse y abordarse, y puede influir en el enfoque terapéutico y en el seguimiento.

[†]Frecuencias respiratorias normales en los niños despiertos por edad: <2 meses, <60 respiraciones/minuto; 2-12 meses, <50 respiraciones/minuto; 1-5 años, <40 respiraciones/minuto; 6-8 años, <30 respiraciones/minuto.

[‡]Pulsos normales en niños por edad: 2-12 meses, <160 latidos/minuto; 1-2 años, <120 latidos/minuto; 2-8 años, <110 latidos/minuto.

[§]La medida del flujo espiratorio máximo puede no ser necesaria en las crisis de asma muy graves.

Adaptada de National Asthma Education and Prevention Program Expert panel report 3 EPR3: Guideline for the diagnosis and management of asthma, NIH Pub No. 07-4051, Bethesda, MD, 2007, U.S. Department of Health and Human Services; National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/asthma-guidelines/full-report>.

Tabla 169.5 Diagnóstico diferencial del asma infantil

CUADROS DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR	CUADROS DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR
Rinitis alérgica*	Displasia broncopulmonar (enfermedad pulmonar crónica de recién nacidos prematuros)
Rinitis crónica*	Bronquiolitis viral*
Sinusitis*	Reflujo gastroesofágico*
Hipertrrofia adenoidal o amigdalina	Causas de bronquiectasias:
Cuerpo extraño nasal	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis quística • Inmunodeficiencia • Micosis broncopulmonares alérgicas (p. ej., aspergilosis) • Aspiración crónica
CUADROS DEL TRACTO RESPIRATORIO MEDIO	Discinesia ciliar primaria, síndrome de cilios inmóviles
Laringotraqueobroncomalacia*	Bronquiolitis obliterante
Laringotraqueobronquitis (p. ej., tos ferina)*	Enfermedades pulmonares intersticiales
Membrana laringea, quiste o estenosis	Neumonitis por hipersensibilidad
Obstrucción laringea inducida por el ejercicio	Granulomatosis eosinofílica con angiitis
Disfunción de la cuerda vocal*	Neumonía eosinofílica
Parálisis de las cuerdas vocales	Hemosiderosis pulmonar
Fístula traqueoesofágica	Tuberculosis
Anillo vascular, <i>sling</i> o masa externa que se comprime en las vías respiratorias (p. ej., tumor)	Neumonía
Tumor endobronquial	Edema pulmonar (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva)
Aspiración de cuerpo extraño*	Vasculitis
Bronquitis crónica por exposición ambiental al humo del tabaco*	Sarcoidosis
Fístula traqueoesofágica reparada	Medicamentos asociados con la tos crónica:
Inhalaciones tóxicas	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de la acetilcolinesterasa • Antagonistas β-adrenérgicos • Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

*Cuadros más frecuentes que simulan un asma.

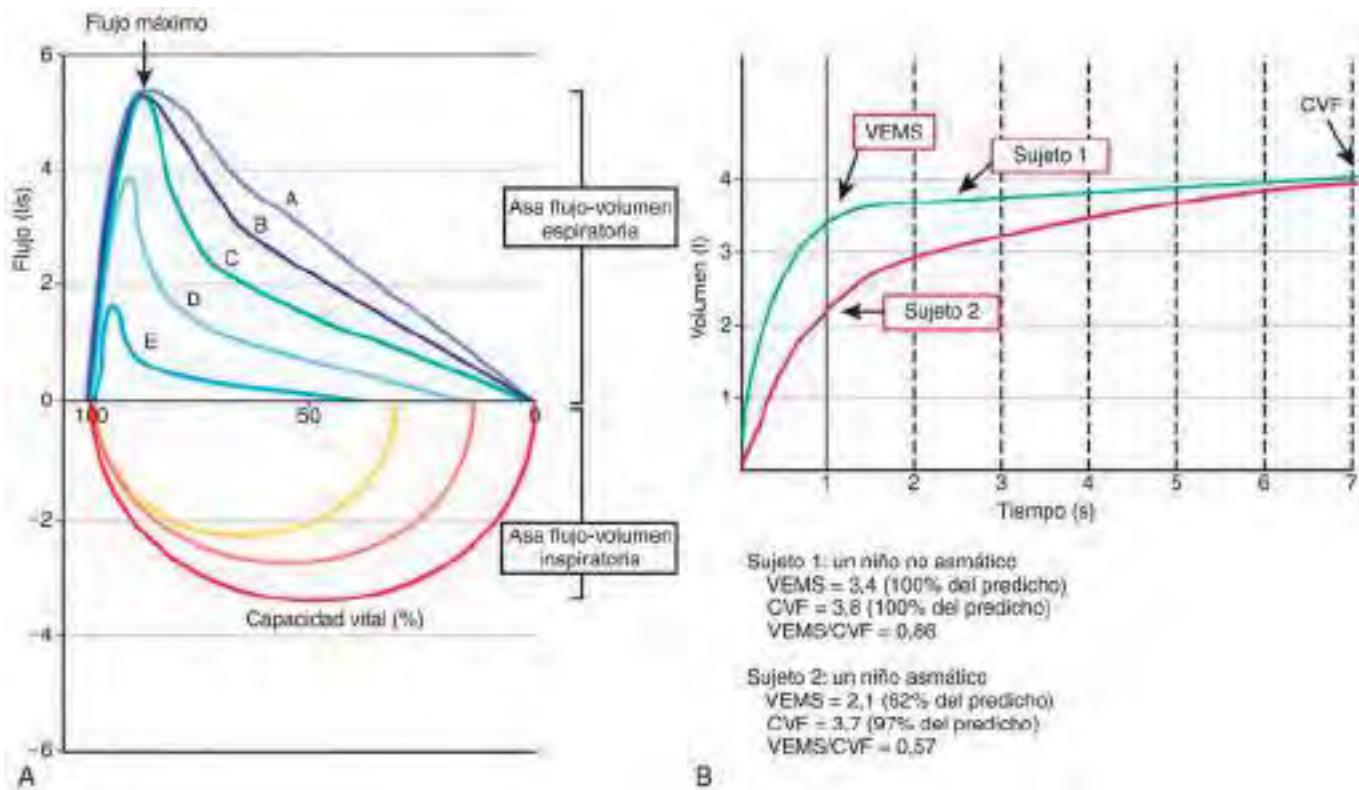


Fig. 169.3 Espirometría. **A,** Asas de flujo-volumen espirométricas. A es el asa flujo-volumen espiratoria de una persona que no es asmática, sin limitación al flujo de aire. B a E son asas flujo-volumen espiratorias en pacientes asmáticos con grados crecientes de limitación al flujo de aire (B es leve; E es grave). Obsérvese el aspecto «excavado» o cóncavo del asa flujo-volumen espiratoria asmática; al aumentar la obstrucción hay mayor «excavación». **B,** Curvas flujo-volumen espirométricas. El sujeto 1 es una persona no asmática; el sujeto 2 es un paciente asmático. Obsérvese cómo se obtienen el VEMS y la CVF. El VEMS es el volumen de aire expulsado en el primer segundo de un esfuerzo respiratorio forzado. La CVF es el volumen total de aire expulsado durante un esfuerzo respiratorio forzado, o capacidad vital forzada. Obsérvese que el VEMS y la relación VEMS/CVF del sujeto 2 son menores que los del sujeto 1, lo que demuestra una limitación al flujo de aire. Además, la CVF del sujeto 2 es muy cercana a la esperada.

el control del asma en las guías sobre el tratamiento del asma patrocinadas por los National Institutes of Health (NIH) estadounidenses y la **Global Initiative for Asthma (GINA)**.

Estas medidas aisladas del flujo aéreo no son diagnósticas del asma, porque otros muchos trastornos pueden reducir el flujo aéreo. Además, aproximadamente un 50% de los niños con asma leve-moderada tienen unos valores espirométricos normales cuando están bien. La **respuesta broncodilatadora** a un β -agonista (p. ej., el salbutamol) es mayor en los pacientes asmáticos que en las personas no asmáticas; una mejora del VEMS $\geq 12\%$ es compatible con asma. Las pruebas de provocación bronquial pueden ser útiles para diagnosticar el asma y optimizar su tratamiento. Las vías respiratorias del asmático son hiperreactivas y por ello más sensibles a la metacolina y el manitol inhalado y al aire frío o seco. El grado de HRB a estas exposiciones se correlaciona hasta cierto punto con la gravedad del asma y la inflamación de las vías respiratorias. Aunque las provocaciones bronquiales se dosifican y vigilan atentamente en el marco de la investigación, su uso raramente es práctico en el marco del ejercicio general. Las **provocaciones con ejercicio** (ejercicio aeróbico o «carrera» durante 6-8 minutos) pueden ayudar a identificar a los niños con broncoespasmo inducido por el ejercicio. Aunque la respuesta del flujo aéreo de las personas que no tienen asma al ejercicio es aumentar los volúmenes pulmonares funcionales y mejorar el VEMS ligeramente (5-10%), el ejercicio provoca a menudo una obstrucción al flujo aéreo en las personas con asma tratada. Según esto, en los pacientes asmáticos el VEMS suele reducirse durante o después del ejercicio >15% (v. tabla 169.6). El inicio del broncoespasmo inducido por el ejercicio suele ocurrir en los 5 minutos alcanzando un pico a los 15 minutos que siguen a la provocación con ejercicio intenso y puede resolverse espontáneamente en 30-60 minutos. Los estudios con provocaciones con ejercicio en niños en edad escolar suelen identificar un 5-10% más de broncoespasmos inducidos por el ejercicio y asmas, no reconocidos antes. Existen dos inconvenientes respecto a la provocación con ejercicio: primero, las provocaciones en cinta sin fin en la clínica no son completamente fiables y pueden pasar por alto un asma por ejercicio que puede demostrarse jugando al aire libre; y segundo, las provocaciones con ejercicio pueden inducir exacerbaciones graves del

Tabla 169.6

Anormalidades de la función pulmonar en el asma y evaluación de la inflamación de las vías respiratorias

Espirometría (en clínica)^{t,t}:

Limitación del flujo de aire:

- FEV₁ bajo (en relación con el porcentaje de valores pronosticados)
- Relación FEV₁ / FVC <0,80

La **respuesta broncodilatadora** (al agonista β inhalado) evalúa la reversibilidad de la limitación del flujo de aire

La **reversibilidad** se determina por un aumento en FEV₁ >12% o FEV₁ predicho >10% después de la inhalación de un agonista β de acción corta (ABAC)*

Prueba de ejercicio

- Empeoramiento en FEV₁ $\geq 15\%$ *

Flujo respiratorio máximo diario (FEM)^t o monitorización de FEV₁: variación de día a otro y/o de AM a PM $\geq 20\%$ *

Óxido nítrico exhalado (FeNO)

- Un valor de >20 ppb respalda el diagnóstico clínico de asma en niños
- FeNO puede usarse para predecir la respuesta a la terapia con CI
 - <20 ppb: es poco probable que responda a CI porque la inflamación eosinofílica es poco probable
 - 20-35 ppb: intermedio, puede responder a CI
 - >35 ppb: es probable que responda a CI porque es probable que haya inflamación eosinofílica

*Criterios principales consistentes en asma.

^tCabe destacar que >50% de los niños con asma leve a moderada tendrán un FEV₁ normal y no tendrán una respuesta broncodilatadora significativa.

^tLa variabilidad del PEF tiene baja sensibilidad, a la vez que es altamente específica para el asma.

CI, corticoides inhalados; FEV₁, volumen respiratorio forzado en el primer segundo; FVC, capacidad vital forzada; ppb, partes por mil millones.

asma en pacientes de riesgo alto. Es necesaria una selección cuidadosa del paciente para las provocaciones con ejercicio y estar preparados para exacerbaciones graves del asma.

Los dispositivos de medida del flujo espiratorio máximo (FEM) constituyen herramientas domiciliarias sencillas y baratas para medir el flujo aéreo, y pueden ser útiles en diversas circunstancias (fig. 169.4). De forma similar a la espirometría en la clínica, a los «malos perceptores» del asma les puede beneficiar la medida domiciliaria del FEM con el fin de evaluar su flujo aéreo como un indicador del control del asma o sus problemas. La capacidad de los medidores de FEM de detectar la obstrucción al flujo aéreo varía; son menos sensibles y fiables que la espirometría para detectar la obstrucción a flujo aéreo, de modo que en algunos pacientes los valores del FEM declinan solo cuando la obstrucción es intensa. Por tanto, la medida del FEM debe comenzarse midiendo los FEM matutinos y vespertinos (el mejor de tres intentos) durante varias semanas para que los pacientes practiquen la técnica, determinar la variación diurna y la «mejor medida personal» y correlacionar los valores del FEM con los síntomas (e idealmente la espirometría). La variación diurna del FEM >20% es compatible con el asma (v. fig. 169.4 y tabla 169.6).

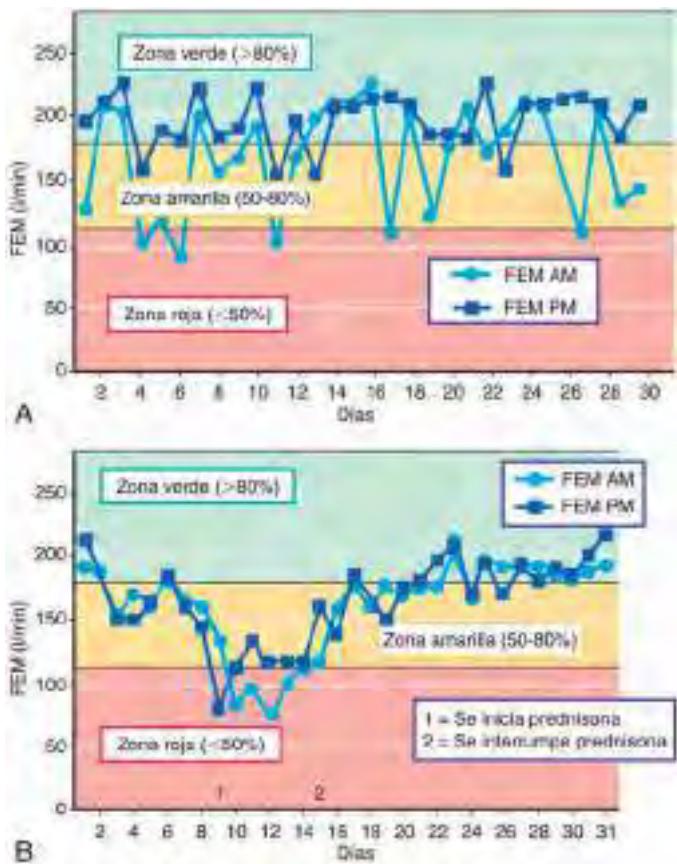


Fig. 169.4 Ejemplo del papel de la monitorización del flujo exhalado (FEM) en el asma infantil. A, FEM realizados y registrados dos veces al día, por la mañana (AM) y por la tarde (PM), a lo largo de 1 mes en un niño asmático. El «mejor valor personal» de FEM del niño es de 220 l/minuto; por tanto, la zona verde (>80-100% del mejor) es de 175-220 l/minuto; la zona amarilla (50-80%) es de 110-175 l/minuto, y la zona roja (<50%) es <110 l/minuto. Obsérvese que los FEM PM de este niño están casi siempre en la zona verde, mientras que los FEM AM suelen estar en las zonas amarilla o roja. Este patrón ilustra la típica variación diurna AM-PM del asma mal controlada. B, FEM tomados dos veces al día, por la mañana (AM) y por la tarde (PM), a lo largo de 1 mes en un niño enfermo que presentó una exacerbación asmática provocada por una infección respiratoria vírica. Obsérvese que los valores de FEM del niño estaban al principio en la zona verde. Una infección respiratoria vírica empeoró el asma, con una reducción del FEM hacia la zona amarilla que continuó empeorando hasta que el FEM llegó a la zona roja. En este punto se administró un ciclo de 4 días de prednisona, seguido de una mejora del FEM, que vuelve a la zona verde.

Óxido nítrico exhalado (FeNO)

El óxido nítrico exhalado es una medida no invasiva de la inflamación alérgica de las vías respiratorias utilizada en entornos clínicos. El óxido nítrico (NO) es un marcador de inflamación alérgica/eosinofílica que se mide fácil y rápidamente en el aire exhalado. Los niños de hasta cinco años pueden realizar esta prueba. El FeNO se puede utilizar para distinguir el asma de otras enfermedades de las vías respiratorias que están mediadas por inflamación no alérgica/no eosinofílica, como RGE, DCV y fibrosis quística. El FeNO puede corroborar el diagnóstico de asma, complementar la evaluación del control del asma, predecir la respuesta al tratamiento con corticoides inhalados (CI), evaluar la adherencia a la terapia con CI, predecir la pérdida de control con la disminución gradual de los CI y predecir futuras exacerbaciones del asma.

Radiología

Las observaciones de las radiografías de tórax (proyecciones posteroanterior y lateral) en los niños con asma son a menudo normales, aparte de los signos sutiles e inespecíficos como la hiperinsuflación (p. ej., aplandamiento de los diafragmas) y el engrosamiento peribronquial (fig. 169.5). Las radiografías de tórax pueden ayudar a identificar anomalías que son características de las patologías simuladoras del asma (aspiración, neumonitis, campos pulmonares hiperlúcidos en la bronquiolitis obliterante) y de las complicaciones de las exacerbaciones del asma (atelectasias, neumomediastino, neumotórax). Algunas anomalías pulmonares pueden apreciarse mejor con la TC torácica de sección fina y resolución alta. Las **bronquiectasias** son a menudo difíciles de apreciar en la radiografía de tórax, pero se ven claramente en la TC y señalan a un simulador del asma como la fibrosis quística, las micosis broncopulmonares alérgicas (aspergilosis), las discinesias ciliares o las inmunodeficiencias.

Otras pruebas, como las de alergia para evaluar la sensibilización a aeroalérgenos, ayudan al tratamiento y pronóstico del asma. En un estudio estadounidense exhaustivo de niños asmáticos de 5-12 años (**Childhood Asthma Management Program [CAMP]**), el 88% de los pacientes tenía sensibilización a aeroalérgenos valorada mediante las pruebas episcutáneas.

TRATAMIENTO

El National Asthma Education and Prevention Program's Expert Panel Report 3 (EPR3): *Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 2007*, patrocinado por los NIH, está disponible en internet (<http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/asthma-guidelines/full-report>). De forma análoga, las guías de la Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA 2016, están disponibles en internet (www.ginasthma.org). Se especifican los componentes clave del tratamiento óptimo del asma (fig. 169.6). El tratamiento del asma debe tener los siguientes componentes: 1) evaluación y monitorización de la actividad de la enfermedad; 2) educación con el fin de reforzar el conocimiento y las habilidades de la familia del paciente para administrar el tratamiento; 3) identificación y tratamiento de los factores precipitantes y de los trastornos asociados que empeoran el asma; y 4) selección adecuada de los medicamentos para cubrir las necesidades del paciente. El objetivo a largo plazo del tratamiento del asma es conseguir un control óptimo de esta.

Componente 1: evaluación y vigilancia periódicas

La evaluación y vigilancia periódicas se basan en los conceptos de la gravedad del asma, su control y la respuesta al tratamiento. La **gravedad del asma** es la intensidad intrínseca de la enfermedad, y la evaluación suele ser más precisa en los pacientes que no reciben tratamiento controlador. Por tanto, la evaluación de la gravedad del asma dirige el primer escalón terapéutico. Las dos categorías generales son el asma **intermitente** y el asma **persistente**, y esta última se subdivide en **leve, moderada y grave**. Por el contrario, el **control del asma** es dinámico y se refiere a la variabilidad día a día de los pacientes. En los niños que reciben tratamiento controlador es importante evaluar el control del asma para ajustar el tratamiento y se divide en tres escalones: bien controlada, no bien controlada y muy poco controlada. La **respuesta al tratamiento** es la facilidad o dificultad con la que se consigue controlar el asma con el tratamiento.

La clasificación de la gravedad y el control del asma se basa en los dominios del **deterioro** y del **riesgo**. Estos dominios no se correlacionan necesariamente entre sí y pueden responder de modo diferente al tratamiento. En algunos niños con asma, el deterioro día a día está bien controlado, pero sigue habiendo riesgo de exacerbación grave, generalmente precipitada por una infección viral, mientras que los adultos tienen mayor afectación con menos riesgo potencial. Las directrices de los NIH tienen criterios distintos para la evaluación de la gravedad (tabla 169.7) y el control (tabla 169.8) en

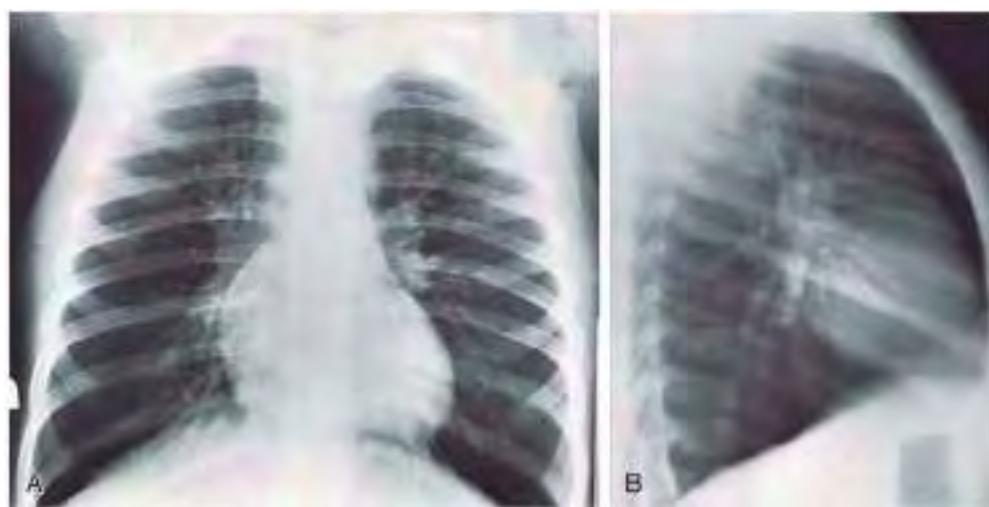


Fig. 169.5 Un niño de 4 años con asma. Las radiografías frontal (**A**) y lateral (**B**) muestran hiperinsuflación pulmonar, aplanamiento del diafragma y mínimo engrosamiento peribronquial. No se observa ninguna complicación asmática.

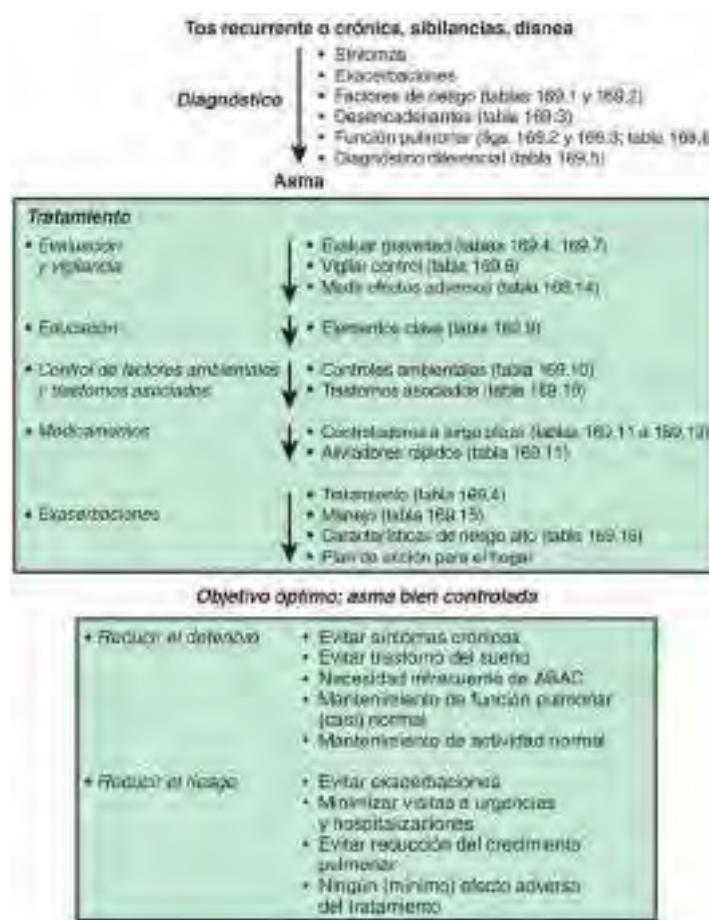


Fig. 169.6 Los elementos clave para el tratamiento óptimo del asma. ABAC, agonistas β -adrenérgicos de acción corta.

incluso sin síntomas frecuentes, puede diagnosticarse el asma persistente y, por tanto, debe iniciarse el tratamiento de control a largo plazo. En niños mayores de 5 años, dos exacerbaciones que requieran corticoides orales en un año; y en lactantes o niños en edad preescolar que tienen factores de riesgo de asma (v. antes), si ha habido cuatro o más episodios de sibilancias en el último año que duraran más de un día y afectaran al sueño, o dos o más exacerbaciones en seis meses que precisaran corticoides sistémicos, se califica como que presentan asma persistente.

El tratamiento del asma puede optimizarse mediante visitas clínicas periódicas cada 2-6 semanas hasta que se consiga controlarla bien. En los niños que reciben tratamiento farmacológico controlado, el tratamiento se ajusta al grado de nivel del niño. Las directrices de los NIH proporcionan tablas para evaluar el control del asma en los tres grupos de edad (v. tabla 169.8). La evaluación del control del asma, como la evaluación de la gravedad, abarca una valoración de la frecuencia de los síntomas del paciente (diarios y nocturnos), la necesidad de ABAC para el alivio rápido, la capacidad de participar en las actividades normales o deseadas y, en los niños mayores, las medidas del flujo aéreo. Para evaluar el nivel de control, pueden utilizarse cuestionarios validados para el control del asma como el **Asthma Control Test** (ACT, para adultos y niños de 12 años o más) y el Chilhood ACT (C-ACT, para niños de entre 4-11 años). Una puntuación en ACT ≥ 20 indica que el niño presenta asma **bien controlada**; un valor de 16-19 indica asma **parcialmente controlada**; y ≤ 15 indica asma **muy mal controlada**. En el C-ACT, una puntuación ≥ 20 indica asma **bien controlada**; un valor de 13-19 indica asma **parcialmente controlada**; y ≤ 12 indica asma **muy mal controlada**.

La evaluación del riesgo, junto a la gravedad y frecuencia de las exacerbaciones que requieren corticoides sistémicos, incluye el seguimiento del crecimiento pulmonar de los niños mayores, en un intento de identificar aquellos con una pérdida y/o reducción de la función pulmonar, y vigilar la aparición de efectos adversos farmacológicos. Como ya se ha mencionado, el grado de deterioro y el riesgo se usan para determinar el grado de control del asma del paciente como bien controlada, no bien controlada o muy poco controlada. Los niños con **asma bien controlada** tienen síntomas diarios ≤ 2 días/semana y necesidad de broncodilatador de rescate ≤ 2 días/semana; un VEMS $> 80\%$ del predicho (y un cociente VEMS/CVF $> 80\%$ en niños de 5-11 años); sin interferencia con la actividad normal y < 2 exacerbaciones en el último año y una puntuación en ACT ≥ 20 . Los criterios de deterioro varían ligeramente dependiendo del grupo de edad. En los niños cuyo estado no cumpla todos los criterios que definen el asma bien controlada se considera un asma que **no está bien controlada o muy poco controlada**, lo que se determina por un solo criterio con la peor puntuación.

Se recomiendan 2-4 revisiones del asma al año para reevaluar y mantener un buen control de esta. Las pruebas de función pulmonar (espirometría) se recomiendan al menos una vez al año y más a menudo si el asma se percibe mal, no se controla adecuadamente o la función pulmonar es demasiado baja. La vigilancia del FEM en casa puede ser útil para evaluar a los niños asmáticos con una mala percepción de los síntomas, asma de moderada a grave o antecedente de exacerbaciones graves del asma. La vigilancia del FEM es factible en niños de tan solo cuatro años que son capaces de dominar esta maniobra. El uso de un **sistema de zonas de semáforo** adaptado a los «mejores valores» de FEM del niño puede optimizar la eficacia y el interés (v. fig. 169.4):

Tabla 169.7

Evaluación de la gravedad del asma e inicio del tratamiento en los pacientes que no tomen en la actualidad medicamentos controladores a largo plazo*

CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DEL ASMA				
	INTERMITENTE	Leve	Moderada	PERSISTENTE
				Grave
COMPONENTES DE LA GRAVEDAD				
Deterioro				
Síntomas diurnos	≤2 días/semana	>2 días/semana pero no diarios	Diarios	A lo largo de todo el día
Despertares nocturnos:				
Edad 0-4 años	0	1-2 × /mes	3-4 × /mes	>1 × /semana
Edad ≥5 años	≤2 × /mes	3-4 × /mes	>1 × /semana pero no nocturnos	A menudo 7 × /semana
β ₂ -Agonista de acción corta para los síntomas (no para prevención de BIE)	≤2 días/semana	>2 días/semana pero no diario, y no más de 1 × cualquier día	Diario	Varias veces al día
Interferencia con actividad normal	Ninguna	Limitación leve	Alguna limitación	Limitación extrema
Función pulmonar:				
% de VEMS predicho, edad ≥5 años	VEMS normal entre exacerbaciones >80% del predicho	≥80% del predicho	60-80% del predicho	<60% del predicho
Cociente VEMS/CVF [†] :				
Edad 5-11 años	>85%	>80%	75-80%	<75%
Edad ≥12 años	Normal	Normal	5% reducido	>5% reducido
Riesgo				
Exacerbaciones que precisan corticoides sistémicos:				
Edad 0-4 años	0-1/año (v. notas)	≥2 exacerbaciones en 6 meses que requieren corticoides sistémicos o ≥4 episodios de sibilancias/año de >1 día y factores de riesgo de asma persistente		
Edad ≥5 años	0-1/año (v. notas)	≥2/año (v. notas)	≥2/año (v. notas)	≥2/año (v. notas)
<i>Considerar la gravedad y el intervalo desde las últimas exacerbaciones La frecuencia y la gravedad pueden fluctuar con el tiempo en los pacientes de cualquier categoría de gravedad El riesgo anual relativo de exacerbaciones puede relacionarse con el VEMS</i>				
PASO RECOMENDADO PARA EL TRATAMIENTO INICIAL				
(V. tabla 169.11 para escalones de tratamiento)				
El enfoque gradual está destinado a ayudar, no reemplazar, la toma de decisiones clínicas requerida para satisfacer las necesidades individuales de los pacientes				
Todas las edades	Escalón 1	Escalón 2		
Edad 0-4 años			Escalón 3 y considerar un ciclo corto de corticoides sistémicos	Escalón 3 y considerar un ciclo corto de corticoides sistémicos
Edad 5-11 años			Escalón 3, opción de dosis media de Cl, y considerar un ciclo corto de corticoides sistémicos	Escalón 3, opción de dosis media de Cl o Paso 4 y considerar un ciclo corto de corticoides sistémicos
<i>En 2-6 semanas, en función de la gravedad, evaluar el grado de control del asma conseguido</i>				
<i>• Niños 0-4 años: Si no se ha observado un beneficio claro en 4-6 semanas parar el tratamiento y considerar diagnósticos alternativos o ajustar el tratamiento en consecuencia</i>				
<i>• Niños 5-11 años: ajustar terapia en consecuencia</i>				

*Notas:

- El nivel de gravedad se determina mediante el deterioro y el riesgo. Evaluar el dominio deterioro a través del recuerdo del paciente o cuidados de lo ocurrido las 2-4 semanas previas. La evaluación de los síntomas durante períodos largos debe reflejar una evaluación global, como la pregunta sobre si el asma del paciente ha mejorado o empeorado desde la última visita. Asignar la gravedad a la categoría de mayor gravedad en la que aparezca alguna de las características.
- En la actualidad no hay datos adecuados que relacionen las frecuencias de exacerbaciones con los diferentes niveles de gravedad del asma. Para el tratamiento, los pacientes que tengan ≥2 exacerbaciones que precisan corticoides sistémicos orales en los últimos 6 meses, o ≥4 episodios de sibilancias en el último año, y que tengan factores de riesgo de asma persistente deben considerarse igual que los pacientes con asma persistente, incluso sin los niveles de deterioro compatibles con el asma persistente.

[†]VEMS/CVF normal: 8-19 años, 85%; 20-39 años, 80%.

BIE, broncoespasmo inducido por ejercicio; Cl, corticoides inhalados; CVF, capacidad vital forzada; FEV₁, volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Adaptada del National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3 (EPR3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma—summary report 2007, J Allergy Clin Immunol 120(Suppl):S94-S138, 2007.

Tabla 169.8

Evaluación del control del asma y ajuste del tratamiento en niños*

	CLASIFICACIÓN DEL CONTROL DEL ASMA		
	Bien controlada	No bien controlada	Muy poco controlada
COMPONENTES DEL CONTROL			
Deterioro			
Síntomas	≤2 días/semana pero no más de una vez al día	>2 días/semana o múltiples veces ≤2 días/semana	A lo largo de todo el día
Despertares nocturnos:			
Edad 0-4 años	≤1 × /mes	>1 × /mes	>1 × /semana
Edad 5-11 años	≤1 × /mes	≥2 × /mes	≥2 × /semana
Edad ≥12 años	≤2 × /mes	1-3 × /semana	≥4 × /semana
β ₂ -Agonistas de acción corta para los síntomas (no para prevención de BIE)	≤2 días/semana	>2 días/semana	Varias veces al día
Interferencia con actividad normal	Ninguna	Alguna limitación	Muy limitado
Función pulmonar:			
Edad 5-11 años:			
VEMS (% predicho o flujo máximo)	>80% predicho o mejor personal	60-80% predicho o mejor personal	<60% predicho o mejor personal
VEMS/CVF:	>80%	75-80%	<75%
Edad ≥12 años:			
VEMS (% predicho o flujo máximo)	>80% predicho o mejor personal	60-80% predicho o mejor personal	<60% predicho o mejor personal
Cuestionarios validados ^t :			
Edad ≥ 12 años:			
ATAQ	0	1-2	3-4
ACQ	≤0,75	≤1,5	NA
ACT	≥220	16-19	≤15
Riesgo			
Exacerbaciones que precisan corticoides sistémicos:			
Edad 0-4 años	0-1/año	2-3/año	>3/año
Edad ≥5 años	0-1/año	≥2/año (v. notas)	
Considerar la gravedad y el intervalo desde la última exacerbación			
Efectos adversos relacionados con el tratamiento	Los efectos adversos de los medicamentos pueden variar de intensidad desde ninguno a muy problemáticos y preocupantes. El grado de intensidad no se correlaciona con niveles específicos de control, pero debe considerarse en la evaluación global del riesgo		
Reducción del crecimiento pulmonar o pérdida progresiva de la función pulmonar	La evaluación exige un seguimiento prolongado		
ACCIÓN RECOMENDADA PARA EL TRATAMIENTO			
	Mantener el paso actual Seguimiento periódico cada 1-6 meses para mantener el control Considerar bajar de paso si está controlado al menos 3 meses	Subir de paso ^t (1 paso) y reevaluar en 2-6 semanas Si no hay un claro beneficio en 4-6 semanas, considerar diagnósticos alternativos o ajustar el tratamiento En caso de efectos adversos, considerar opciones alternativas	Considerar ciclo corto de corticoides orales Subir de paso ^s (1-2 pasos) y reevaluar en 2 semanas Si no hay un beneficio claro en 4-6 semanas, considerar diagnósticos alternativos o ajustar el tratamiento En caso de efectos adversos, considerar opciones alternativas

*Notas:

- El abordaje escalonado pretende ayudar, no reemplazar, a la toma de decisiones clínicas necesaria para satisfacer las necesidades individuales del paciente.
- El nivel de gravedad se determina mediante el deterioro y el riesgo. Evaluar el dominio deterioro a través del recuerdo del paciente o cuidados de lo ocurrido las 2-4 semanas previas. La evaluación de los síntomas durante períodos largos debe reflejar una evaluación global, como la pregunta sobre si el asma del paciente ha mejorado o empeorado desde la última visita.
- En la actualidad no disponemos de datos adecuados correspondientes a las frecuencias de exacerbaciones con diferentes grados de control del asma. Las exacerbaciones más frecuentes e intensas (p. ej., que exigen asistencia urgente no programada, hospitalización o ingreso en la unidad de cuidados intensivos) indican en general un mal control de la enfermedad. En lo concerniente al tratamiento, los pacientes con ≥2 exacerbaciones que precisan corticoides sistémicos orales en el último año pueden considerarse del mismo modo que los pacientes con un asma que no está bien controlada, incluso sin grados de deterioro compatibles con un asma que no se considera bien controlada.

^tCuestionarios validados para el dominio deterioro (los cuestionarios no evalúan la función pulmonar ni el dominio riesgo), y la definición de diferencia importante mínima (DIM) de cada uno es:

- ATAQ, Asthma Therapy Assessment Questionnaire; DIM = 1.
- ACQ, Asthma Control Questionnaire; DIM = 0,5.
- ACT, Asthma Control Test; la DIM no se ha determinado.

^sLos valores de ACQ de 0,76-1,40 no se relacionan con un asma bien controlada.

^sAntes de subir el tratamiento un paso: 1) revisar el cumplimiento, la técnica de inhalación y el control ambiental; 2) si se usaron opciones terapéuticas alternativas en un paso, suspenderlas y usar el tratamiento preferido para ese paso.

CVF, capacidad vital forzada; VEMS, volumen inspiratorio forzado en el primer segundo.
Adaptada del National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma—summary report 2007, J Allergy Clin Immunol 120(Suppl):S94-S138, 2007.

la zona verde (80-100% del mejor valor personal) indica buen control; la zona amarilla (50-80%) indica control por debajo del óptimo y exige una mayor conciencia y tratamiento; y la zona roja (<50%) indica mal control y mayor probabilidad de una exacerbación, lo que requiere una intervención inmediata. En realidad, estos intervalos se aproximan y puede ser necesario ajustarlos en muchos niños asmáticos elevando los intervalos que indican un control inadecuado (p. ej., en la zona amarilla, 70-90% en niños con baja percepción y en aquellos con hiperinsuflación pulmonar). La medida diaria única del FEM es preferible por la mañana, cuando los flujos máximos suelen ser menores. La adherencia a la monitorización del FEM es difícil, los resultados pueden ser variables y la monitorización del FEM de forma aislada no es más eficaz que la monitorización de los síntomas en la influencia sobre los resultados del asma. Por tanto, aunque el FEM puede resultar de ayuda en algunas circunstancias para monitorizar a aquellos con baja percepción de la obstrucción de la vía aérea, la monitorización del FEM generalmente ya no se recomienda.

Componente 2: educación del paciente

Se cree que los elementos educativos específicos de la asistencia clínica de los niños con asma determinan una diferencia importante en el tratamiento domiciliario y en el cumplimiento por parte de las familias de un plan óptimo de asistencia, lo que influye finalmente en los resultados (tabla 169.9). Todas las visitas constituyen una oportunidad importante de educar al niño y a la familia, lo que permite que se conviertan en socios informados en el tratamiento del asma, porque el tratamiento óptimo depende de sus evaluaciones diarias y de la puesta en marcha de cualquier plan terapéutico. La comunicación eficaz tiene en cuenta factores socioculturales y étnicos de los niños y de sus familias, proporciona un foro abierto para plantear y abordar las preocupaciones en torno al asma y su tratamiento y abarca a pacientes y familias como participantes activos en el desarrollo de objetivos terapéuticos y en la selección de los medicamentos. Deben reforzarse periódicamente las habilidades terapéuticas del propio paciente (p. ej., técnica de inhalación).

Durante las visitas iniciales por asma, un conocimiento básico de la patogenia de esta (inflamación crónica y HRB como base de una presentación clínica intermitente) puede ayudar a los niños enfermos y a sus padres a comprender la importancia de las recomendaciones dirigidas a reducir la inflamación en la vía respiratoria para conseguir y mantener un buen control del asma. Es útil especificar las expectativas de un buen control del asma resultado de un tratamiento óptimo (v. fig. 169.6). Abordar las preocupaciones sobre los posibles efectos de los principios farmacológicos para esta enfermedad, especialmente sus riesgos respecto a sus beneficios, es esencial para conseguir un cumplimiento prolongado de la farmacoterapia del asma y de las medidas de control ambiental.

Todos los niños con asma se benefician de un plan de acción escrito del asma (fig. 169.7). Este plan tiene dos componentes principales: 1) un plan terapéutico «habitual» diario que describa el uso periódico de los medicamentos para

Tabla 169.9 Elementos clave de las visitas clínicas productivas para el asma

- Estandarizar la evaluación del control del asma (p. ej., Prueba de control del asma, exacerbaciones en los últimos 12 meses)
- Especificar los objetivos del manejo del asma
- Explique hechos básicos sobre el asma:
 - Contraste las vías respiratorias normales vs asmáticas
 - Vincular la inflamación de las vías respiratorias, la «contracción nerviosa» y la broncoconstricción
 - Medicamentos de control y alivio rápido a largo plazo
 - Abordar las preocupaciones sobre los posibles efectos adversos de la farmacoterapia para el asma
- ENSEÑE, DEMUESTRE Y HAGA QUE EL PACIENTE MUESTRE LA TÉCNICA ADECUADA PARA:
 - Uso de medicamentos inhalados (uso espaciado de inhalador presurizado)
- INVESTIGUE Y GESTIONE LOS FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA GRAVEDAD DEL ASMA:
 - Exposiciones ambientales
 - Condiciones comórbidas
- CREAR UN PLAN DE ACCIÓN ESCRITO PARA EL ASMA EN DOS PARTES:
 - (v. fig. 169.7):
 - Gestión diaria
 - Plan de acción para las exacerbaciones del asma
- VISITAS DE SEGUIMIENTO PERIÓDICAS:
 - Dos veces al año (más a menudo si el asma no está bien controlada)
 - Controlar la función pulmonar al menos anualmente

el asma y otras medidas para mantenerla controlada; y 2) un plan de acción para tratar el empeoramiento del asma que describa los indicadores de las exacerbaciones inminentes e identifique qué medicamentos tomar y cuándo y cómo contactar con el médico habitual u obtener asistencia médica urgente.

Se recomiendan las visitas de seguimiento periódicas para ayudar a mantener un control óptimo del asma. Además de determinar el grado de control de la enfermedad, revisar los valores del FEM cada día y los planes terapéuticos para las exacerbaciones, las visitas de seguimiento son importantes como oportunidades educativas para alentar la comunicación abierta de aspectos preocupantes respecto a las recomendaciones terapéuticas del asma (p. ej., la administración diaria de medicamentos controladores). Es importante reevaluar la comprensión por parte del paciente y sus padres del papel de los diferentes medicamentos en el tratamiento y control del asma, y su técnica en el uso de los medicamentos inhalados, y puede ayudar a guiar la educación con el fin de mejorar el cumplimiento de un plan terapéutico que podría no haberse realizado de la forma adecuada u oportuna.

Cumplimiento

El asma es un trastorno crónico que suele tratarse mejor con medicamentos de administración diaria. No obstante, los síntomas van y vienen, las exacerbaciones graves son infrecuentes y, cuando el asma es asintomática, la tendencia natural es reducir o suspender los tratamientos controladores diarios. Como tal, el cumplimiento de un régimen controlador diario suele ser subóptimo; los corticoides inhalados (CI) se infrautilizan en el 60% de las ocasiones. En un estudio, los niños que precisaron un ciclo de corticoides orales por una exacerbación asmática habían usado sus CI un 15% de las veces. Las ideas equivocadas sobre el tiempo de inicio, la eficacia y la seguridad de los medicamentos controladores subyacen al mal cumplimiento, y pueden abordarse preguntando sobre los aspectos preocupantes en todas las visitas.

Componente 3: control de los factores que contribuyen a la gravedad del asma

Los factores controlables que pueden empeorar el asma pueden agruparse en general en: 1) exposiciones ambientales; y 2) trastornos asociados (tabla 169.10).

Eliminación y reducción de exposiciones ambientales problemáticas

La mayoría de los niños con asma tiene un **componente alérgico** de su enfermedad; deben investigarse y minimizarse las exposiciones a los alérgenos en los pacientes asmáticos sensibilizados. La anamnesis debe identificar la exposición al humo, a la contaminación y a posibles desencadenantes alérgicos (v. más tarde), especialmente en el domicilio del paciente. Ya que a menudo los pacientes tienen síntomas crónicos y no pueden identificar posibles desencadenantes, deben considerarse las **pruebas alérgicas** en, al menos, aquéllos con asma persistente. En los pacientes asmáticos sensibilizados que son alérgicos a alérgenos perennes en sus casas y/o colegios o escuelas de educación infantil, eliminarlos o reducirlos puede disminuir los síntomas del asma, la necesidad de medicamentos, la HRB, las exacerbaciones graves y la persistencia de la enfermedad. Las exposiciones a alérgenos perennes frecuentes lo son a animales con pelo o plumas como las mascotas (gatos, perros, roedores, pájaros) o las plagas (ratones, ratas) y alérgenos de interior ocultos como los ácaros del

Tabla 169.10 Control de los factores que contribuyen a la gravedad del asma

ELIMINAR O REDUCIR EXPOSICIONES AMBIENTALES PROBLEMÁTICAS

Eliminación o reducción ambiental del humo del tabaco en hogares y automóviles

Eliminación o reducción de la exposición a alérgenos en pacientes asmáticos sensibilizados:

- Caspa de animales: mascotas (gatos, perros, roedores, pájaros)
- Plagas (ratones, ratas)
- Ácaros del polvo
- Cucarachas
- Hongos

Otros irritantes de las vías respiratorias:

- Humo de leña o carbón
- Olores y perfumes químicos fuertes (p. ej., productos de limpieza)
- Polvo

TRATAR COMORBILIDADES

- Rinitis
- Sinusitis
- Reflujo gastroesofágico

Plan de acción para el asma			
Tipo _____	Médico _____	Familiar _____	Fecha _____
Alérgenos al que estás expuesto _____	Nombre de teléfono del hospital más cercano de urgencia _____		
VÁ BIEN	Tomar este medicamento de control a largo plazo cuando te lo indique un médico _____		
■ No fumar. Mantenerse alejado de humo. ■ Evitar otros irritantes de la casa y el exterior. ■ Usar medicina inhalatoria por inhalador.	Medicina _____	Cuando tomar _____	Cuando tomar _____
Y, si se utiliza inhalador de FEM,			
FEM: _____ (mL o mL/kg/minutos)			
La dosis es _____ mL _____			
Dosis del inhalador _____	1 _____	2 _____	3 _____
	Si tomas 1 o 2 mL _____	Si tomas 3 mL _____	Si necesitas más inhalaciones _____
El asma está empeorando	Aliviar rápidamente los síntomas y mantener el tratamiento de la ZONA VERDE.		
■ Tomar inhalador de FEM _____.	Si sus síntomas de FEM se alivian rápidamente con su inhalador de FEM:		
■ Respirar profundamente y lentamente.	Si sus síntomas de FEM no mejoran rápidamente con su inhalador de FEM:		
■ Continuar inhalando su inhalador de FEM cada 4-6 minutos durante 10-15 minutos.	O Si sus síntomas de FEM no mejoran rápidamente con su inhalador de FEM, ir a la ZONA VERDE con una lista del tratamiento descripto abajo.		
FEM: _____ (mL o mL/kg/minutos)	Tomar _____	Tomar _____	Tomar _____
	(Si tomas 1 o 2 mL _____)	(Si tomas 3 mL _____)	(Si necesitas más inhalaciones _____)
Alerta médica.	Toma más medicina _____		
■ Tomar inhalador de FEM _____.	1 _____	2 _____	3 _____
■ Usar inhalador de FEM _____.	4 _____	5 _____	6 _____
■ Continuar inhalando su inhalador de FEM _____.	7 _____	8 _____	9 _____
■ Continuar inhalando su inhalador de FEM _____.	10 _____	11 _____	12 _____
FEM: _____ (mL o mL/kg/minutos)	Si sus síntomas de FEM no mejoran rápidamente con su inhalador de FEM:		
■ Vaya al hospital o llame a una ambulancia _____ YA.			
SÍNTOMAS ■ Dificultad para respirar o para hablar debido a la dificultad de respiración.	■ Tomar 4 o 5 o 6 inhalaciones de su inhalador de FEM rápido Y.		
DE PELIGRO ■ Respiratoria ■ Labios o uñas azuladas	■ Vaya al hospital o llame a una ambulancia _____ YA.		
Mantenga su inhalador de FEM y su inhalador de FEM de repuesto en su casa.			
ALAVIAZ COPIAR LAS LISTAS QUE TE HARÁN IMPEDIR EL ASMA			
<p>Para que siga siendo útil para lo que hace para manejar su asma, copie las siguientes listas que le ayudarán a que haga lo que tiene que hacer. Escriba decisiones con su nombre (lo que dice) en lo que dice cada una.</p> <p>Alérgenos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Cosas de arriba: <ul style="list-style-type: none"> Algunas personas son más sensibles a las cosas en el aire que otras. Si es así, trate de evitarlas. Las mejores que puede hacer: <ul style="list-style-type: none"> ■ Intentar que las personas que viven en su hogar hagan lo que sea posible. Si no puede manejarlas, hable de sus casas, historias... ■ Mantener la casa limpia para su inhalador y otros tratamientos. Evitar el humo de cigarros y tabaco. ■ Eliminar las fuentes alternativas y los estímulos alergénicos. Si no es posible, intentar que su inhalador sea lo más fácil de usar y de llevar. ■ Áreas del país: <ul style="list-style-type: none"> Algunas personas tienen alergias a las alergias del polvo. Los ácaros, pollos, conejos y gatos son algunos que se encuentran en todos los casas y en las alergias al polvo, incluyendo rinitis, ronquidos, estornudos, dolor de cabeza, dolores y dolor de oídos. Algunas que pueden ayudar: <ul style="list-style-type: none"> ■ Cuidar su colchón con una funda impermeable al polvo. ■ Quitar el polvo de su ropa con una aspiradora que remueve el polvo de la ropa y el polvo de la ropa. ■ Lavar los ropa y las prendas de su ropa con agua caliente. ■ Retirar el polvo de su casa por debajo del 60% (hasta niveles entre 30 y 50%). ■ Evitar pañuelos: usar pañuelos de algodón o de lana. ■ Usar ropa de cama o sábanas con colchones de algodón. ■ Usar ropa de cama o sábanas con colchones de algodón. ■ Usar ropa de cama o sábanas con colchones de algodón. ■ Usar ropa de cama o sábanas con colchones de algodón. ■ Comidas: <ul style="list-style-type: none"> Algunas personas tienen alergias a las comidas y bebidas que comen. Lo mejor que puede hacer: <ul style="list-style-type: none"> ■ Mantener la comida y las bebidas que come limpia y sin alérgenos. ■ Usa ropa de cocina y ropa de cama que no contenga alérgenos. ■ Usa ropa de cocina y ropa de cama que no contenga alérgenos. ■ Evitar las comidas que contienen alérgenos. ■ Mantener las comidas que contiene alérgenos. ■ Evitar las comidas que contienen alérgenos. 			
<p>Alérgenos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Cosas de arriba: <ul style="list-style-type: none"> Algunas personas son más sensibles a las cosas en el aire que otras. Si es así, trate de evitarlas. Las mejores que puede hacer: <ul style="list-style-type: none"> ■ Intentar que las personas que viven en su hogar hagan lo que sea posible. Si no puede manejarlas, hable de sus casas, historias... ■ Mantener la casa limpia para su inhalador y otros tratamientos. Evitar el humo de cigarros y tabaco. ■ Eliminar las fuentes alternativas y los estímulos alergénicos. Si no es posible, intentar que su inhalador sea lo más fácil de usar y de llevar. ■ Áreas del país: <ul style="list-style-type: none"> Algunas personas tienen alergias a las alergias del polvo. Los ácaros, pollos, conejos y gatos son algunos que se encuentran en todos los casas y en las alergias al polvo, incluyendo rinitis, ronquidos, estornudos, dolor de cabeza, dolores y dolor de oídos. Algunas que pueden ayudar: <ul style="list-style-type: none"> ■ Cuidar su colchón con una funda impermeable al polvo. ■ Quitar el polvo de su ropa con una aspiradora que remueve el polvo de la ropa y el polvo de la ropa. ■ Lavar los ropa y las prendas de su ropa con agua caliente. ■ Retirar el polvo de su casa por debajo del 60% (hasta niveles entre 30 y 50%). ■ Evitar pañuelos: usar pañuelos de algodón o de lana. ■ Usar ropa de cama o sábanas con colchones de algodón. ■ Usar ropa de cama o sábanas con colchones de algodón. ■ Usar ropa de cama o sábanas con colchones de algodón. ■ Usar ropa de cama o sábanas con colchones de algodón. ■ Comidas: <ul style="list-style-type: none"> Algunas personas tienen alergias a las comidas y bebidas que comen. Lo mejor que puede hacer: <ul style="list-style-type: none"> ■ Mantener la comida y las bebidas que comen limpia y sin alérgenos. ■ Usa ropa de cocina y ropa de cama que no contenga alérgenos. ■ Usa ropa de cocina y ropa de cama que no contenga alérgenos. ■ Evitar las comidas que contienen alérgenos. ■ Mantener las comidas que contienen alérgenos. ■ Evitar las comidas que contienen alérgenos. 			
<p>Otros estímulos que pueden provocar ataques de asma:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Limpieza con aspiradora: <ul style="list-style-type: none"> ■ Trate de usar ropa limpia y seca para vestir. La ropa limpia y seca es mejor que la sucia. Mantener la ropa limpia y seca. ■ No usar ropa que hace que su ropa esté en su ropa. ■ Humo, cigarros y demás: <ul style="list-style-type: none"> ■ Si es posible, no usar ropa de humo. Un cigarrillo de quince segundos es igual a 1000 fumar. ■ Evitar las fuentes de humo como cigarrillos, cigarros, incienso, perfume, loco o cítricos. ■ Otros estímulos que pueden provocar ataques de asma: ■ Limpieza con aspiradora: <ul style="list-style-type: none"> ■ Trate de usar ropa limpia y seca para vestir. La ropa limpia y seca es mejor que la sucia. Mantener la ropa limpia y seca. ■ No usar ropa que hace que su ropa esté en su ropa. ■ Humo, cigarros y demás: <ul style="list-style-type: none"> ■ Si es posible, no usar ropa de humo. Un cigarrillo de quince segundos es igual a 1000 fumar. ■ Evitar las fuentes de humo como cigarrillos, cigarros, incienso, perfume, loco o cítricos. 			
<p>Coisas que pueden empeorar el asma:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Alérgenos: <ul style="list-style-type: none"> ■ Usar ropa de cocina y ropa de cama que no contenga alérgenos. ■ Usa ropa de cocina y ropa de cama que no contenga alérgenos. ■ Evitar las comidas que contienen alérgenos. ■ Mantener las comidas que contienen alérgenos. ■ Evitar las comidas que contienen alérgenos. ■ Comidas: <ul style="list-style-type: none"> ■ Usar ropa de cocina y ropa de cama que no contenga alérgenos. ■ Usa ropa de cocina y ropa de cama que no contenga alérgenos. ■ Evitar las comidas que contienen alérgenos. ■ Mantener las comidas que contienen alérgenos. ■ Evitar las comidas que contienen alérgenos. 			

Fig. 169.7 Plan de acción para el asma en el domicilio. Este plan tiene dos componentes principales: 1) un plan de manejo diario para mantener el asma bien controlado; y 2) un plan de acción para reconocer y manejar el empeoramiento del asma. (De U.S. Department of Health and Human Services; National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH Pub No 07-5251, April 2007. <https://www.nhlbi.nih.gov/health/resources/lung/asthma-action-plan>.)

pollo y los hongos. Aunque eliminar estas exposiciones del domicilio, colegio y escuelas infantiles de los niños sensibilizados es la forma más efectiva de reducir en gran medida exposiciones problemáticas a alérgenos, puede llevar más de seis meses conseguir reducir de forma significativa los niveles de estos alérgenos. La exposición a ácaros del polvo puede reducirse: 1) cubriendo las almohadas y la ropa de cama con fundas antialérgicas; 2) lavando la ropa de cama semanalmente en agua caliente ($>54^{\circ}\text{C}$); 3) retirando la moqueta y los muebles tapizados; y 4) reduciendo y manteniendo la humedad interior por debajo de 50%. El tabaco, el humo de madera y carbón, el polvo, los olores penetrantes y los contaminantes atmosféricos nocivos (p. ej., dióxido de nitrógeno de estufas y hornos de gas con ventilación inadecuada) pueden agravar el asma. Estos irritantes de las vías respiratorias deben reducirse o eliminarse de las casas, colegios y escuelas infantiles y automóviles/transporte escolar usados por los niños afectados. La vacuna anual de la gripe se continúa recomendando en todos los niños con asma para reducir el riesgo de complicaciones graves, aunque la gripe no es responsable de la gran mayoría de las exacerbaciones del asma inducidas por virus que experimentan los niños.

Tratamiento de trastornos asociados

La rinitis, la sinusitis y el RGE acompañan a menudo al asma y empeoran la gravedad de la enfermedad. También pueden imitar los síntomas del asma y llevar a clasificar mal la gravedad y el control de la misma. De hecho, estos trastornos, junto con el asma, constituyen las causas más frecuentes de los crónicos. El tratamiento eficaz de estos trastornos asociados puede mejorar a menudo los síntomas del asma y la gravedad de la enfermedad, de manera que sean necesarios menos medicamentos para controlarla.

El **reflujo gastroesofágico (RGE)** es común en los niños con asma persistente (v. cap. 349). El RGE puede empeorar el asma a través de dos mecanismos: 1) aspiración de reflujo del contenido gástrico (microaspiración o macroaspiración); y 2) broncoespasmo reflejo mediado por el vago. El RGE oculto debe sospecharse en los sujetos con asma difícil de controlar, en especial en los pacientes con síntomas nocturnos prominentes de asma o que se incorporan en la cama para reducir los síntomas nocturnos. El RGE puede demostrarse por el reflujo de bario al esófago durante un tránsito esofágico de bario o con una medida continua con sonda esofágica. Como los estudios radiográficos carecen de la suficiente sensibilidad y especificidad, la medida prolongada del pH esofágico es el método de elección para el diagnóstico del RGE. Si se observa un RGE significativo deben instituirse precauciones (no tomar alimentos las dos horas anteriores a irse a la cama, elevar el cabecero de la cama 12 cm, evitar bebidas con cafeína) y medicamentos como los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol) o antagonistas de los receptores H₂ (cimetidina, ranitidina) administrados durante 8-12 semanas. Los inhibidores de la bomba de protones no mejoraron el control del asma en un estudio en niños con asma persistente mal controlada y RGE.

La **rinitis** suele acompañar al asma y se detecta en alrededor del 90% de los niños asmáticos. La rinitis puede ser estacional, perenne o mixta y tener un componente alérgico y no alérgico. La rinitis complica y empeora el asma a través de numerosos mecanismos directos e indirectos. La respiración nasal puede reducir el broncoespasmo inducido por el ejercicio y la disfunción de las vías respiratorias inferiores al humidificar y calentar el aire inspirado, y filtrar alérgenos e irritantes que pueden desencadenar el asma y empeorar la inflamación de la vía respiratoria. La reducción de la congestión y obstrucción nasales puede ayudar a la nariz a realizar estas funciones de humidificación, calentamiento y filtro. En los asmáticos, la mejora de la rinitis se asocia además a una modesta reducción de la HRB, la inflamación de las vías respiratorias, los síntomas del asma y el consumo de medicamentos contra el asma. El tratamiento óptimo de la rinitis en los niños es parecido al del asma con respecto a la importancia de las intervenciones dirigidas a reducir la inflamación nasal (v. cap. 168).

Los signos radiográficos de **enfermedad sinusal** son frecuentes en los pacientes con asma. Suele haber una mejoría significativa del control del asma en los pacientes diagnosticados y tratados de enfermedad sinusal. Una TC coronal, «de cribado» o «limitada» de los senos es la prueba de referencia para la enfermedad sinusal y puede ser útil si se ha sospechado y tratado repetidamente una sinusitis recidivante sin dicha prueba. En comparación, las radiografías de senos son imprecisas y deben ser evitadas. Si el paciente con asma tiene signos clínicos y radiográficos de sinusitis debe instituirse un tratamiento tópico con irrigaciones nasales, corticoides intranasales y un ciclo de 2-3 semanas de antibióticos.

Componente 4: principios de la farmacoterapia del asma

La versión actual de las directrices el asma de los NIH (2007) proporciona recomendaciones que varían en función de los niveles de gravedad del asma y grupos de edad (tabla 169.11). Hay seis escalones de tratamiento. Los pacientes en el **primer escalón de tratamiento** tienen asma intermitente.

Los niños con un asma leve persistente están en el **segundo escalón de tratamiento**. Los niños con asma moderada persistente están en el **tercer o cuarto escalón**. Los niños con asma grave persistente están en el **quinto y sexto escalón**. Los objetivos del tratamiento son conseguir un estado bien controlado reduciendo los componentes del deterioro (p. ej., evitar o minimizar los síntomas, permitir la necesidad infrecuente de medicamentos de alivio rápido, mantener una función pulmonar «normal», grados normales de actividad), y los riesgos (p. ej., evitar exacerbaciones recurrentes, la reducción del crecimiento pulmonar y los efectos adversos de la medicación). Las recomendaciones para elegir el tratamiento inicial se basan en la evaluación de la gravedad del asma, mientras que el nivel de control determina cualquier modificación del tratamiento en niños que ya están utilizando tratamiento controlador. Un objetivo importante de este abordaje es identificar y tratar a todas las asmas «persistentes» e inadecuadamente controladas con medicamentos controladores antiinflamatorios. El primer escalón de tratamiento del asma intermitente consiste simplemente en el uso de un ABAC cuando es necesario para los síntomas y el pretratamiento del broncoespasmo inducido por el ejercicio (v. tabla 169.11).

El tratamiento preferido para todos los pacientes con asma persistente es CI, en monoterapia o en combinación con tratamiento complementario. El (los) tipo(s) y la(s) cantidad(es) de medicamentos controladores diarios que se van a usar dependen de la gravedad y control del asma.

El tratamiento con dosis bajas de CI es el tratamiento de elección para todos los niños en el segundo escalón (asma leve persistente). Hay fármacos alternativos como los modificadores de leucotrienos (montelukast), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (cromoglicato y nedocromilo) y teofilina. Hay cuatro opciones igual de válidas para el tratamiento de niños en edad escolar en el tercer escalón (asma moderada persistente). Dosis medias de CI, el tratamiento combinado con un CI a dosis baja y β -agonistas inhalados de acción larga (ABAL), antagonistas del receptor de los leucotrienos (ARLT) o teofilina. En un estudio de niños con asma descontrolada mientras recibían dosis bajas de CI, la adición de ABAL proporcionó una mayor mejoría que la adición de un ARLT o que incrementar la dosis de CI. No obstante, algunos niños obtuvieron una buena respuesta a dosis medias de CI o a la suma de un ARLT, lo que los justifica como opción terapéutica controladora añadida. La terapia de elección para niños en el cuarto escalón (también asma moderada persistente) es la combinación de dosis media de CI con ABAL. Hay alternativas como dosis medias de CI con teofilina o un ARLT. Para niños pequeños (≤ 4 años) en el tercer escalón de tratamiento, se recomiendan CI a dosis media, mientras que para niños en edad preescolar en el cuarto escalón se recomiendan CI más un ABAL o un ARLT.

Los niños con asma persistente grave (escalones cinco y seis del tratamiento) deben recibir dosis altas de CI más un ABAL en combinación. La administración prolongada de corticoides orales como medicamento controlador puede ser eficaz, pero pocas veces es necesaria. Además, en niños ≥ 6 años con asma alérgica grave puede usarse el omalizumab, mientras que el mepolizumab está aprobado para niños ≥ 12 años con asma grave eosinofílica. Puede ser necesario un ciclo de rescate de corticoides sistémicos en cualquier paso en asma muy mal controlada. En los niños ≥ 5 años con asma alérgica que precisan asistencia en los escalones 2-4 también puede considerarse la inmunoterapia con alérgeno.

Método «de subida y bajada de un escalón»

Las guías de los NIH subrayan la iniciación del tratamiento controlador de mayor nivel desde el principio para establecer un control rápido y «bajar un escalón» una vez que se consigue controlar el asma. Al principio, la limitación del flujo aéreo y las alteraciones anatomo-patológicas del asma pueden limitar la administración y eficacia de los CI de manera que puede ser necesario subir un escalón a dosis mayores, tratamientos combinados o ambos para controlar el asma. Además, es necesaria la administración diaria de CI durante semanas a meses para obtener una eficacia óptima. La farmacoterapia combinada puede proporcionar un alivio relativamente inmediato, mientras que la administración de CI a diario mejora el control a largo plazo del asma y reduce el riesgo de exacerbación.

El tratamiento del asma puede bajar de escalón después de conseguir un buen control y este se mantenga durante al menos 3 meses. Determinando el menor número o dosis de medicamentos controladores diarios que pueden mantener un buen control, se reducen los posibles efectos adversos farmacológicos. Se subraya la importancia del seguimiento periódico debido al conocimiento cierto de la variabilidad de la evolución del asma. Si el asma no está bien controlada el nivel de tratamiento debe aumentarse un escalón, aumentando el tratamiento de mantenimiento y una vigilancia cercana hasta alcanzar mejoría clínica. En un niño con un asma muy poco controlada las recomendaciones son subir ese tratamiento dos escalones, con una reevaluación en las siguientes dos semanas. Si se considera la subida de escalón es importante comprobar la técnica de inhalación y el cumplimiento, la

Tabla 169.11 | Abordaje escalonado del tratamiento del asma en los niños*

EDAD	TRATAMIENTO [†]	ASMA INTERMITENTE		ASMA PERSISTENTE: MEDICAMENTOS DIARIOS			
		Paso 1	Paso 2	Paso 3	Paso 4	Paso 5	Paso 6
0-4 años	Preferido	ABAC a demanda	Dosis bajas de CI	Dosis medias de CI	Dosis medias de CI + ABAL o ARLT	Dosis altas de CI + ABAL o ARLT	Dosis altas de CI + ABAL o ARLT y CO
	Alternativo		Cromoglicato o montelukast				
5-11 años	Preferido	ABAC a demanda	Dosis bajas de CI	Dosis bajas de CI ± ABAL, ARLT o teofilina o Dosis medias de CI	Dosis medias de CI + ABAL	Dosis altas de CI + ABAL	Dosis altas de CI + ABAL y CO
	Alternativo		Cromoglicato, ARLT, nedocromilo o teofilina		Dosis medias de CI + ARLT o teofilina	Dosis altas de CI + ARLT o teofilina	Dosis altas de CI + ARLT o teofilina y CO
≥ 12 años	Preferido	ABAC a demanda	Dosis bajas de CI	Dosis bajas de CI + ABAL o Dosis medias de CI	Dosis medias de CI + ABAL	Dosis altas de CI + ABAL y Considerar omalizumab para pacientes con alergias	Dosis altas de CI + ABAL + CO Y Considerar omalizumab para pacientes con asma eosinofílica Considerar omalizumab para pacientes con alergias
	Alternativo		Cromoglicato, ARLT, nedocromilo o teofilina	Dosis bajas de CI + ARLT, teofilina o zileutón	Dosis medias de CI + ARLT, teofilina o zileutón		

En todos los pasos: educación del paciente, control ambiental y tratamiento de trastornos asociados
 Edad ≥ 5 años: pasos 2-4: considerar inmunoterapia subcutánea con alérgeno en los pacientes que tienen asma alérgica
MEDICAMENTOS DE ALIVIO RÁPIDO EN TODOS LOS PACIENTES
 ABAC cuando sea necesario para los síntomas. La intensidad del tratamiento depende de la intensidad de los síntomas:
 hasta 3 tratamientos a intervalos de 20 minutos cuando sea necesario.
 Puede ser necesario un ciclo corto de corticoides sistémicos.
Precaución: el uso de ABAC > 2 días/semana para el alivio de los síntomas (no la prevención del broncoespasmo inducido por el ejercicio) indica generalmente un control inadecuado y la necesidad de subir un paso en el tratamiento.
 Para edades 0-4 años: con infección respiratoria vírica: ABAC cada 4-6 horas hasta 24 horas (más con consulta con el médico).
 Considerar ciclo corto de corticoides sistémicos si la exacerbación es grave o el paciente tiene antecedentes de exacerbaciones graves anteriores.

*Notas:

- El abordaje escalonado pretende ayudar, no reemplazar, a la toma de decisiones clínicas necesaria para satisfacer las necesidades individuales del paciente.
- Si se usa un tratamiento alternativo y la respuesta es inadecuada, suspenderlo y usar el tratamiento preferido antes de subir un paso.
- Si no se observa un beneficio claro en 4-6 semanas y la técnica de administración del medicamento y el cumplimiento por parte del paciente o la familia son satisfactorios considerar ajustar el tratamiento o diagnóstico alternativos.
- Los estudios realizados en niños de 0-4 años son limitados.
- Los médicos que administren inmunoterapia o el omalizumab deben estar preparados y equipados para identificar y tratar la anafilaxia que pueda presentarse.
- La teofilina es una alternativa menos deseable por la necesidad de vigilar las concentraciones séricas. Las pautas de GINA 2016 no recomiendan el uso de teofilina como medicamento de control y en formas i.v. para tratar el estado asmático debido a su perfil de efectos adversos graves.
- El zileutón es una alternativa menos deseable por los estudios limitados existentes de este fármaco como tratamiento complementario y la necesidad de vigilar la función hepática.

†Se usa el orden alfabético cuando se enumera más de una opción terapéutica en el tratamiento preferido o alternativo.

ABAC, β_2 -agonistas de acción corta inhalados; ABAL, β_2 -agonistas de acción larga inhalados; ARLT, antagonista del receptor de los leucotrienos; CI, corticoides inhalados; CO, corticoides orales.

Adaptada del National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma—summary report 2007, J Allergy Clin Immunol 120(Suppl):S94-S138, 2007.

puesta en marcha de las medidas de control ambientales y la identificación y el tratamiento de los trastornos asociados.

Remisión al especialista en asma

Se recomienda la remisión al especialista en asma para consulta o tratamiento conjunto si hay dificultades para alcanzar o mantener un buen control. En los niños menores de cuatro años, la remisión se recomienda si el paciente requiere al menos una asistencia en el escalón tres, y debe considerarse si el paciente requiere asistencia en el escalón dos. En los niños mayores de cinco años se recomienda la consulta con un especialista si el paciente requiere asistencia del escalón cuatro o superior, y debe considerarse si es necesaria asistencia en el escalón tres. La remisión también se recomienda si se está considerando la inmunoterapia con alérgenos o el tratamiento biológico.

Medicamentos controladores de administración continua

Todos los grados de asma persistente deben tratarse con CI para reducir la inflamación de la vía aérea con el fin de mejorar el control a largo plazo

(v. [tabla 169.11](#)). Otros medicamentos controladores de administración continua son los ABAL, los modificadores de los leucotrienos, cromoglicato, la teofilina de liberación lenta y tiotropio en adolescentes. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha aprobado el omalizumab (Xolair) y el mepolizumab (Nucala) para tratamiento complementario de los niños ≥ 6 años y ≥ 12 años que tienen un asma alérgica grave o asma eosinofílica, respectivamente, que resultan difíciles de controlar. Los corticoides son los medicamentos más potentes y eficaces usados para tratar las manifestaciones agudas (administrados de forma sistémica) y crónicas (administrados mediante inhalación) del asma. Están disponibles en formas inhalada, oral y parenteral ([tablas 169.12](#) y [169.13](#)).

Corticoides inhalados

El tratamiento con CI mejora la función pulmonar, disminuye los síntomas de asma, la HRB y el uso de medicamentos de «rescate»; mejora la calidad de vida; y, lo que es más importante, reduce el uso de prednisona, las visitas a urgencia y las hospitalizaciones en alrededor de un 50%. Estudios epidemiológicos también demuestran que el tratamiento con CI reduce

Tabla 169.12 Dosis habituales para medicamentos de control a largo plazo

MEDICACIÓN	EDAD		
	0-4 años	5-11 años	≥ 12 años
CORTICOIDES INHALADOS (v. tabla 169.13)			
Metilprednisolona: Comprimidos de 2, 4, 8, 16, 32 mg Prednisolona: Comprimidos de 5 mg; 5 mg/5 ml, 15 mg/5 ml Prednisona: comprimidos de 1, 2,5, 5, 10, 20, 50 mg; 5 mg/ml, 5 mg/5 ml	0,25-2 mg/kg diariamente en dosis única con el desayuno o en días alternos según sea necesario para el control Ciclo corto: 1-2 mg/kg/día; máximo 30 mg/día durante 3-10 días	0,25-2 mg/kg diariamente en dosis única con el desayuno o en días alternos según sea necesario para el control Ciclo corto: 1-2 mg/kg/día; máximo 60 mg/día durante 3-10 días	7,5-60 mg diarios en una dosis única con el desayuno o en días alternos según sea necesario para el control Ciclo corto para lograr el control: 40-60 mg/día en dosis únicas o 2 dosis divididas durante 3-10 días
Fluticasona/salmeterol (Seretide): DPI: 100, 250, o 500 µg/50 µg	N/A	1 inhalación dos veces al día; la dosis depende del nivel de gravedad o control (la dosis de 100/50 está indicada en niños ≥ 4 años)	1 inhalación dos veces al día; la dosis depende del nivel de gravedad o control
HFA: 45 µg/21 µg, 115 µg/21 µg, 230 µg/21 µg			2 inhalaciones dos veces al día; la dosis depende del nivel de gravedad o control
Budesónida/formoterol (Symbicort): HFA: 80 µg/4,5 µg, 160 µg/4,5 µg	N/A		Dos veces al día 2 inhalaciones; la dosis depende del nivel de gravedad o control
Mometasona/formoterol (Dulera): HFA: 100 µg/5 µg, 200 µg/5 µg			Dos veces al día 2 inhalaciones; la dosis depende del nivel de gravedad o control
Antagonistas del receptor de leucotrienos:			
Montelukast (Singulair): Comprimidos masticables de 4 o 5 mg Sobres de gránulos de 4 mg Comprimido de 10 mg	4 mg cada noche (1-5 años de edad)	5 mg cada noche (6-14 años)	10 mg cada noche (indicado en niños ≥ 15 años)
Zafirlukast (Accolate): Comprimido de 10 o 20 mg	N/A	10 mg dos veces al día (7-11 años)	40 mg al día (dos veces al día comprimidos de 20 mg)
Inhibidor de la 5-lipoxygenasa: (Zileuton CR): tableta de 600 mg	N/A	N/A	Dos veces al día 1.200 mg (dos veces al día 2 comprimidos)
Inmunomoduladores:			
Omalizumab (anti-IgE; Xolair): Inyección SC, 150 mg/1,2 ml después de la reconstitución con 1,4 ml de suero estéril para inyección	N/A	N/A	150-375 mg s.c. cada 2-4 semanas, según el peso corporal y el nivel de IgE en suero previo al tratamiento
Mepolizumab (anti-IL-5; Nucala): Inyección s.c., 100 mg después de la reconstitución con 1,2 ml de agua estéril para inyección	N/A	N/A	100 mg s.c. cada 4 semanas

DPI, inhalador de polvo seco; HFA, hidrofluorocloro; MDI, inhalador presurizado; s.c., subcutánea.

Tabla 169.13 Dosis estimadas comparativas de corticoides inhalados

GLUCOCORTICOIDES	DOSIS BAJA DIARIA	DOSIS MEDIA DIARIA	DOSIS ALTA DIARIA
Beclometasona (Qvar) MDI: 40 u 80 µg (Aprobado para niños ≥5 años)	80-160 µg	160-320 µg	>320 µg
Budesónida (Pulmicort Turbohaler) DPI: 90, 180 µg (Aprobado para niños ≥6 años)	200 µg	200-400 µg	>400 µg
Suspensión de budesónida para nebulización (Genéricos y Pulmicort) 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg (Aprobado para niños de 1 a 8 años)	0,5 mg	1,0 mg	2,0 mg
Ciclesonida (Alvesco) MDI: 80, 160 µg (Aprobado para niños ≥12 años)	80 µg	80-160 µg	160 µg
Flunisolida (Aerospan) MDI: 80 µg/pulverización (Aprobado para niños ≥6 años)	80 µg	80-160 µg	160 µg
Propionato de fluticasona (Flovent, Flovent Diskus) MDI: 44, 110, 220 µg DPI: 50, 100, 250 µg (44 y 50 µg aprobados para niños ≥4 años)	88-176 µg 100-200 µg	176-440 µg 200-500 µg	>440 µg >500 µg
Furoato de fluticasona (Arnuity Ellipta) DPI: 100, 200 µg (Aprobado para niños ≥12 años)	100 µg	100-200 µg	200 µg
Furoato de Mometasona (Asmanex, Asmanex Twisthaler) MDI: 100, 200 µg DPI: 110, 220 µg (Aprobado para niños ≥4 años)	110 µg 100 µg	110 µg 100 µg	110 µg 100 µg

DPI, inhalador de polvo seco; MDI, inhalador presurizado.

Adaptada de National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 (EPR3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma—summary report 2007, J Allergy Clin Immunol 120(Suppl):S94-S138, 2007.

sustancialmente el riesgo de muerte atribuida al asma si se usa regularmente. Dado que gracias a la terapia con CI se pueden conseguir todos los objetivos del tratamiento de esta enfermedad, se ve como un tratamiento de primera línea para el asma persistente.

En la actualidad disponemos de siete CI aprobados por la FDA. Las guías de los NIH ofrecen una clasificación por equivalencias (v. tabla 169.13), aunque carecemos de comparaciones directas de eficacia y seguridad. Los CI están disponibles en MDI (*metered-dose inhalers*, o inhaladores con válvula dosificadora) que utilizan hidrofluoroalcano (HFA) como su propelente, DPI (*dry powder inhalers*, o inhaladores de polvo) o en suspensión para nebulización. El propionato de fluticasona, el furoato de fluticasona, el furoato de mometasona, la ciclesónida y, en menor medida, la budesónida se consideran CI de «segunda generación» en el sentido de que tienen mayor potencia antiinflamatoria y menor biodisponibilidad sistémica (y, por tanto, potencial de producir efectos adversos sistémicos), debido a un extenso metabolismo hepático del primer paso. La selección de la dosis inicial de CI se basa en la determinación de la gravedad de la enfermedad.

Aunque el tratamiento con CI puede ser muy eficaz, ha habido cierta oposición a tratar niños con CI debido a la preocupación de los padres y, ocasionalmente, de los médicos debido a los posibles efectos adversos derivados de su uso crónico. Los efectos clínicos adversos que aparecen durante los tratamientos continuos con corticoides sistémicos no se han visto, o solo raramente, en los niños que reciben CI en las dosis recomendadas. El riesgo de efectos adversos por tratamiento con CI se relaciona con la dosis y frecuencia con la que se administran estos (tabla 169.14). Las dosis altas ($\geq 1.000 \mu\text{g/día}$ en niños) y la administración frecuente (4 veces/día) tienen más probabilidades de producir efectos adversos sistémicos. Los niños que se mantienen con dosis altas de CI también tienen más posibilidades de necesitar ciclos de corticoides sistémicos para las exacerbaciones del asma, lo que aumenta el riesgo de efectos adversos derivados de ellos.

Los efectos adversos de los CI que más se encuentran son locales: **candidiasis** oral y **disfonía** (voz ronca). La candidiasis se debe a una irritación mucosa inducida por el propelente y una inmunosupresión local, y la disfonía se debe a una miopatía de cuerdas vocales. Estos efectos dependen de la dosis y son más comunes en sujetos que reciben dosis altas de CI o tratamiento corticoideo oral. La incidencia de estos efectos adversos puede

minimizarse mucho usando un espaciador de CI con MDI, porque los espaciadores reducen el depósito orofaringeo del fármaco y del propelente. También se recomienda el enjuague bucal con la técnica de «enjuagar y escupir» tras el uso del CI.

El potencial de supresión del crecimiento con el uso prolongado de CI ha sido un aspecto preocupante sin respuesta. Sin embargo, un estudio prospectivo prolongado (CAMP) patrocinado por los NIH siguió el crecimiento y la densidad mineral ósea (DMO) de >1.000 niños (de 6 a 12 años al ingreso) con asma de leve a moderada hasta que llegaron a la edad adulta y encontraron una ligera supresión del crecimiento y osteopenia en algunos niños que recibieron CI de forma continua. Hubo un efecto supresor del crecimiento pequeño (1,1 cm), limitado (1 año), en niños que recibieron budesónida, 200 µg dos veces al día, después de cinco años de terapia. Luego se siguió la altura hasta que todos los niños alcanzaron la edad adulta (edad media 25 años). Aquellos que recibieron terapia con CI permanecieron aproximadamente 1 cm más bajos que los que recibieron placebo. Por tanto, es probable que los niños tratados con terapia de CI a largo plazo sean aproximadamente 1 cm más bajos de lo esperado como adultos, lo cual tiene poca importancia clínica. La DMO no fue diferente en aquellos que recibieron budesónida versus placebo durante el estudio, mientras que un estudio de seguimiento después de aproximadamente siete años encontró un ligero efecto dependiente de la dosis de los CI sobre la acumulación mineral ósea en los varones exclusivamente. Se observó un mayor efecto sobre la DMO al aumentar el número de ciclos de corticoides orales para el asma aguda, así como un riesgo de osteopenia, de nuevo limitado a los niños. Estas observaciones se hicieron con dosis bajas de budesónida; las dosis mayores de CI, especialmente de los fármacos más potentes, tienen un mayor potencial de producir efectos adversos. Por ello, se recomiendan el cribado y las medidas de prevención de los efectos adversos de los corticoides en los pacientes que reciben dosis altas de CI, ya que es probable que estos pacientes precisen ciclos sistémicos en las exacerbaciones (v. tabla 169.14).

Corticoides sistémicos

El desarrollo de los CI de segunda generación, usados en combinación con un ABAL en un mismo dispositivo, ha permitido que la gran mayoría de niños con asma mantenga un buen control de la enfermedad sin corticoides

Tabla 169.14 Evaluación del riesgo de efectos adversos de los corticoides

TRASTORNOS		RECOMENDACIONES
Riesgo bajo	(≤1 factor de riesgo*) Dosis de baja a media de CI (v. tabla 169.13)	Vigilar presión arterial y peso en todas las visitas al médico Medir la altura una vez al año (estadiometría); vigilar periódicamente pérdida de velocidad de crecimiento y retraso del desarrollo puberal Animar a hacer ejercicio físico diario Asegurar un consumo dietético adecuado de calcio y vitamina D con complementos adicionales diarios de calcio si es necesario Evitar el tabaco y el alcohol Determinar la TSH si el paciente tiene antecedentes de problemas tiroideos
Riesgo medio	(si >1 factor de riesgo* considerar evaluación como riesgo alto) Dosis altas de CI (v. tabla 169.13) Al menos 4 ciclos de CO/año	Como antes más: Evaluaciones oftalmológicas anuales para vigilar la presencia de cataratas o glaucoma Densitometría basal ósea (DEXA) Considerar si el paciente tiene mayor riesgo de insuficiencia suprarrenal, especialmente con factores estresantes fisiológicos (p. ej., cirugía, accidente, enfermedad significativa)
Riesgo alto	Corticoides crónicos sistémicos (>7,5 mg diarios o equivalente durante >1 mes) ≥7 ciclos de corticoides orales/año Dosis muy altas de CI (p. ej., propionato de fluticasona ≥800 µg/día)	Como antes, más: DEXA: si la puntuación Z de DEXA ≤1 se recomienda vigilancia estrecha (cada 12 meses) Considerar remisión a especialista óseo o endocrino Evaluación de la edad ósea Hemograma completo Determinaciones de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina séricas Medidas de calcio y creatinina en orina Medidas de testosterona en varones, estradiol en mujeres premenopáusicas amenorreicas, vitamina D (25-OH y 1,25-OH vitamina D), hormona paratiroidea y osteocalcina Telopeptidos urinarios para los que reciben tratamientos de CO frecuentes o prolongados Suponer insuficiencia suprarrenal en caso de factores estresantes fisiológicos (p. ej., cirugía, accidente, enfermedad relevante)

*Factores de riesgos de osteoporosis: presencia de otra(s) enfermedad(es) crónica(s), medicamentos (corticoides, antiepilepticos, heparina, diuréticos), peso corporal bajo, antecedente familiar de osteoporosis, antecedente de fractura significativa desproporcionada respecto a traumatismo, caídas recurrentes, alteración de la visión, consumo de dieta pobre en calcio y vitamina D, y factores relacionados con el estilo de vida (reducción de la actividad física, tabaco y consumo de alcohol).

CI, corticoides inhalados; CO, corticoides orales; DEXA, absorciometría de doble energía; TSH, tirotropina.

orales (CO) de mantenimiento. El tratamiento con CO se usa sobre todo para tratar las exacerbaciones del asma y, en casos raros, en niños con enfermedad grave. En estos pacientes hay que hacer todo lo posible para excluir cualquier trastorno asociado y mantener la dosis de ≤20 mg en días alternos. Las dosis que superan esta cantidad se asocian a numerosos efectos adversos (v. cap. 593). Para determinar la necesidad de tratamiento continuo con CO debe considerarse una reducción gradual de la dosis oral de corticoides (en semanas a varios meses), con una vigilancia cercana de los síntomas del paciente y de la función pulmonar.

La prednisona, la prednisolona y la metilprednisolona por vía oral se absorben rápidamente y casi completamente, con concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 1-2 horas. La prednisona es un profármaco inactivo que debe biotransformarse mediante un metabolismo de primer paso hepático en prednisolona, su forma activa. Los corticoides se metabolizan en el hígado en compuestos inactivos, y la rapidez de este metabolismo está influenciada por interacciones farmacológicas y estados morbosos. Los anticonvulsivantes (difenilhidantoína, fenobarbital, carbamazepina) aumentan el metabolismo de la prednisolona, la metilprednisolona y la dexametasona, y la metilprednisolona es la que más afectada resulta. La rifampicina también aumenta la eliminación de los corticoides y puede reducir su efecto terapéutico. Otros medicamentos (el ketoconazol, los anticonceptivos orales) pueden retrasar significativamente el metabolismo de los corticoides. Algunos macrólidos como eritromicina y claritromicina solo retrasan la eliminación de la metilprednisolona.

La terapia continuada con CO puede producir varios efectos adversos a lo largo del tiempo (v. cap. 595). Algunos de estos efectos ocurren de inmediato (efectos metabólicos), mientras otros pueden aparecer de forma insidiosa en varios meses a años (supresión del crecimiento, osteoporosis, cataratas). La mayoría de los efectos adversos aparece dependiendo de la dosis acumulada y la duración. Los niños que precisan ciclos cortos habituales o frecuentes de CO, en especial con dosis altas concurrentes de CI, deben someterse a un estudio de cribado de efectos adversos corticoideos (v. tabla 169.14) y recibir medidas preventivas de la osteoporosis (v. cap. 726).

β-agonistas de acción larga inhalados

Aunque están considerados como medicamentos controladores diarios, los ABAL (*salmeterol, formoterol*) no están destinados al tratamiento en monoterapia del asma persistente puesto que pueden incrementar el riesgo de

exacerbaciones graves del asma (*ingreso en UCI, intubación endotraqueal*) y de muertes relacionadas con el asma cuando se usa sin un CI. El mecanismo probable implica la capacidad de los ABAL de «enmascarar» el empeoramiento de la inflamación del asma y la gravedad del asma, lo que lleva a un retraso en la búsqueda de atención urgente y un mayor riesgo de una exacerbación potencialmente mortal. A pesar de que ambos, el salmeterol y el formoterol, presentan un efecto prolongado (≥12 horas), el salmeterol tiene un inicio de acción prolongado (60 min), mientras que el inicio de acción del formoterol es rápido (5-10 min) después de la administración. Dada su acción larga, los ABAL son adecuados para pacientes con asma nocturna y sujetos que necesitan usar ABAL frecuentemente durante el día para evitar el broncoespasmo inducido por el ejercicio (BIE), pero solo en combinación con CI. Hay que señalar que la FDA exige que en la etiqueta de todos los medicamentos que contienen ABAL se avise del aumento de los episodios graves de asma asociados a estos fármacos. Además, la FDA recomienda que, una vez que el paciente esté bien controlado con la combinación CI/ABAL, el componente ABAL sea eliminado y se continúe el tratamiento solo con el CI.

Terapia combinada de CI/ABAL

La terapia combinada de CI/ABAL se recomienda para pacientes que no están bajo control óptimo con terapia de CI sola y aquellos con asma moderada o grave persistente. En aquellos que no están adecuadamente controlados con CI solo, la terapia combinada de CI/ABAL es superior a la terapia complementaria con un ARLT o teofilina o duplicando la dosis de ICS. Los beneficios incluyen una mejora en la función pulmonar basal, menor necesidad de terapia con ABAC de rescate, mejor calidad de vida y menos exacerbaciones del asma. Un gran estudio realizado por CARE Network, patrocinado por NIH, descubrió que en niños controlados de manera inadecuada con la terapia con CI en dosis bajas, la combinación de dosis bajas de fluticasona salmeterol (100 µg/21 µg) dos veces al día era casi dos veces más efectiva que otros regímenes de intensificación, incluyendo fluticasona (250 µg) dos veces al día o dosis bajas de fluticasona (100 µg dos veces al día) más montelukast una vez al día, con la mayor mejora en la reducción de las exacerbaciones que requieren prednisona y abandonos del estudio debido al asma mal controlado. Además, la combinación de fluticasona/salmeterol fue tan efectiva como la fluticasona de dosis media y fue superior a la terapia combinada de fluticasona/montelukast en niños negros, argumentando en contra de la idea de que los niños negros son

más propensos a las exacerbaciones graves y asmáticas que los niños blancos cuando se tratan con terapia combinada de CI/ABAL. A pesar de su eficacia y uso generalizado, se ha cuestionado la seguridad a largo plazo de los ABAL, incluso cuando se usan en combinación con CI en un solo inhalador. Para abordar esta preocupación de eventos raros y graves relacionados con el asma con el uso de CI/ABAL, grandes ensayos controlados aleatorizados (ECA) compararon la seguridad de la combinación de CI/ABAL frente a la monoterapia con CI. Se aleatorizaron dos estudios de >23.000 adultos y adolescentes ≥ 12 años con diversos niveles de gravedad del asma para recibir monoterapia con CI (dosis baja o media) versus CI/ABAL equivalente (fluticasona vs fluticasona/salmeterol; budesónida vs budesónida/formoterol) durante 26 semanas para determinar si pueden darse diferencias pequeñas pero significativas en la hospitalización por asma, la intubación o la muerte por asma atribuibles a CI/ABAL. No se produjeron intubaciones ni muertes por asma durante el estudio, y no se observaron diferencias en las hospitalizaciones por asma entre los grupos de tratamiento. Un estudio pediátrico similar inscribió a >6.000 niños de 4 a 11 años de edad con distintos niveles de gravedad del asma para recibir fluticasona (dosis baja o media) o una dosis equivalente de fluticasona/salmeterol durante 26 semanas, con hallazgos similares sin diferencias significativas en eventos relacionados con el asma grave entre los grupos de tratamiento. Estos estudios sugieren energicamente que el uso de la combinación CI/ABAL en niños y en adultos con asma moderada-grave persistente es tanto segura como eficaz.

Fármacos modificadores de los leucotrienos

Los leucotrienos son mediadores proinflamatorios potentes que pueden inducir el broncoespasmo, la secreción de moco y el edema de las vías respiratorias. Se han obtenido dos clases de modificadores de los leucotrienos: los inhibidores de la síntesis de leucotrienos y los antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARLT). El zileutón, el único inhibidor de la síntesis de leucotrienos, no está autorizado para niños <12 años. Como el zileutón puede aumentar las enzimas hepáticas en el 2-4% de los pacientes, e interactúa con medicamentos metabolizados por el sistema del citocromo P-450, pocas veces se receta a niños con asma.

Los ARLT tienen propiedades broncodilatadoras y antiinflamatorias dirigidas y reducen la broncoconstricción inducida por el ejercicio, el ácido acetilsalicílico y el alérgeno. Los ARLT se recomiendan como tratamiento alternativo para el asma leve persistente y como medicamento «complementario» a los CI para la persistente moderada. La FDA ha autorizado dos ARLT para niños: el montelukast y el zafirlukast. Los dos reducen los síntomas del asma, reducen la necesidad de β-agonistas de rescate y mejoran modestamente la función pulmonar. El **montelukast**, que la FDA permite usar en niños ≥ 1 año, se administra una vez al día, mientras el **zafirlukast** está aprobado por la FDA para niños ≥ 5 años y se administra dos veces al día. Los ARLT son menos eficaces que los CI en los pacientes con asma persistente leve (p. ej., los CI mejoran en general la función pulmonar un 5-15%, mientras que los ARLT la mejoran un 2-7,5%). Los ARLT tienen pocos efectos adversos significativos, aunque se han descrito casos de cambios del estado de ánimo y suicidio en adolescentes tras recibir montelukast. Cuando se prescribe por primera vez montelukast, existe la precaución de informar a la familia y al niño que, si se notan cambios en el estado de ánimo tras empezar el tratamiento con montelukast, deben abandonar su uso y contactar con su médico.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

El **cromoglicato** y el **nedocromilo** son fármacos considerados antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aunque tienen poca eficacia como tratamiento controlador continuado para el asma. Pueden bloquear el BIE y el broncoespasmo causado por exposición a un alérgeno. Sin embargo, ambos medicamentos se consideran fármacos controladores alternativos para niños con asma leve persistente, las guías GINA de 2016 ya no recomiendan el **cromoglicato o nedocromilo**. Dado que inhiben el BIE y las respuestas provocadas por alérgenos, el cromoglicato (el nedocromilo ya no está disponible en Estados Unidos) puede utilizarse como alternativa o añadido a los ABAC para estas circunstancias concretas.

La **teofilina** es considerada un inhibidor de la fosfodiesterasa con efectos broncodilatadores y antiinflamatorios que puede reducir los síntomas del asma y el uso de ABAC de rescate. A pesar de que las guías del National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) continúan incluyendo a la teofilina como un medicamento complementario a los CI en niños en edad escolar en el tercer escalón de tratamiento y superiores, raramente se utiliza en niños hoy en día dada su potencial toxicidad. La teofilina tiene una ventana terapéutica estrecha, con sobredosis asociada a dolores de cabeza, vómitos, arritmias cardíacas, convulsiones y muerte. Por tanto, cuando se usa hay que

vigilar de forma periódica y cuidadosa sus concentraciones, en especial si el paciente tiene una enfermedad vírica asociada a fiebre o toma un medicamento que se sepaa que retrasa el aclaramiento de teofilina. Como resultado, las guías de la GINA 2016 no recomiendan más el uso de teofilina en ningún nivel de gravedad o de control del asma.

Anticolinérgicos inhalados de acción prolongada

El **tiotropio** es un agente anticolinérgico de acción prolongada (tiempo de acción de 24 horas) aprobado por la FDA para uso en niños con asma ≥ 12 años. Los estudios en adultos y adolescentes han encontrado que el tiotropio es equivalente a un ABAL cuando se usa en combinación con un CI. También se ha encontrado que reduce las exacerbaciones y mejora la función pulmonar en pacientes con asma pobemente controlada a pesar del tratamiento con productos combinados de CI/ABAL.

Inmunoterapia con alérgenos

La inmunoterapia con alérgenos (AIT, *allergen immunotherapy*) implica la administración de dosis crecientes gradualmente de alérgenos a una persona con enfermedad alérgica para reducir o eliminar la respuesta alérgica del paciente a esos alérgenos, incluida la rinoconjuntivitis alérgica y el asma. Cuando se administra adecuadamente a un candidato apropiado, la AIT es una terapia segura y efectiva capaz no solo de reducir o prevenir los síntomas, sino también de alterar potencialmente la historia natural de la enfermedad al minimizar la duración de la enfermedad y prevenir la progresión de la misma. La AIT convencional se administra por vía subcutánea (inmunoterapia subcutánea, ITSC) bajo la dirección de un alergólogo experimentado. La inmunoterapia sublingual (ITSL) es menos potente pero aún puede ser efectiva y tiene menos potencial de producir reacciones adversas alérgicas graves.

El objetivo de ITSC o ITSL es aumentar la dosis del extracto del alérgeno administrado para alcanzar una dosis de mantenimiento terapéutico de cada alérgeno principal, de manera que minimice la probabilidad de reacciones alérgicas sistémicas. Para la ITSC, los extractos de alérgenos se formulan para cada paciente en base a sensibilizaciones a alérgenos documentadas y exposiciones problemáticas. Las dosis de mantenimiento generalmente se administran mensualmente para ITSC o diariamente para ITSL, hasta completar un total de 3-5 años. La mayoría de los ensayos controlados que examinan la eficacia de la AIT en el asma alérgica estacional o perenne son favorables. Un metaanálisis de 20 ensayos que examinó los efectos de la ITSC sobre el asma alérgica reveló una mejoría significativa con menos síntomas, mejor función pulmonar, menor necesidad de medicación y reducción de HRB.

Aunque la AIT se considera segura, la probabilidad de **anafilaxia** siempre existe cuando los pacientes reciben extractos que contienen alérgenos a los que están sensibilizados. Las reacciones alérgicas transitorias locales son comunes (ITSC: reacción alérgica en el sitio de inyección; ITSL: picazón oral leve). Las reacciones alérgicas sistémicas se han reportado muy raramente con ITSL, por lo que generalmente se administra en el domicilio. En comparación, las reacciones alérgicas sistémicas ocurren con mayor frecuencia con ITSC, con anafilaxia mortal en aproximadamente uno de cada dos millones de inyecciones. Debido a los riesgos de reacciones alérgicas sistémicas a ITSC, las precauciones estándar incluyen la administración de ITSC en entornos médicos donde esté disponible un médico con acceso a equipos de emergencia y medicamentos necesarios para el tratamiento de la anafilaxia (v. cap. 174). Los pacientes deben ser observados en el consultorio durante 30 minutos después de cada inyección porque la mayoría de las reacciones sistémicas a ITSC comienzan dentro de este período de tiempo. La ITSC *nunca debe administrarse en el domicilio o por personal no capacitado*. Debido a las complejidades y riesgos de la administración, el ITSC solo debe ser administrado por un alergólogo experimentado.

El AIT debe suspenderse en pacientes que no hayan mostrado mejoría después de un año recibiendo dosis de mantenimiento de un extracto o extractos alérgenos apropiados, o que presenten una reacción alérgica sistémica o reacción adversa.

Terapias biológicas

Las terapias biológicas son proteínas genéticamente modificadas derivadas de genes humanos y diseñadas para inhibir mediadores inmunes específicos de la enfermedad. Varias están aprobadas por la FDA como terapias de control adicionales (es decir, además de las terapias de control convencionales) para el asma grave en adultos y niños.

Omalizumab (anticuerpo anti-IgE). El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la IgE y evita que esta se una a su vez al receptor de afinidad alta de la IgE, de este modo bloquea las respuestas alérgicas y la inflamación mediadas por la IgE. Está aprobado por la FDA

para pacientes >6 años con asma alérgica grave que continúa teniendo un control inadecuado de la enfermedad con corticoides inhalados u orales. El omalizumab puede mejorar el control del asma al tiempo que permite la reducción de la dosis de Cl y/o CO. El omalizumab se ha estudiado en niños de zonas urbanas con asma propensa a exacerbaciones. Cuando se agrega al controlador indicado en las guías, el omalizumab reduce las exacerbaciones (50%) que alcanzan su punto máximo en las temporadas de primavera y otoño. Un estudio de seguimiento prospectivo del tratamiento preestacional confirmó el efecto sobre las exacerbaciones estacionales de otoño y demostró cómo el omalizumab restablece las respuestas inmunitarias antivirales (IFN- α) al rinovirus (el desencadenante infeccioso más común de las exacerbaciones) que se ven afectadas por los mecanismos mediados por IgE. Se administra cada 2-4 semanas por vía subcutánea en función del peso corporal y las concentraciones séricas de IgE. El omalizumab se tolera generalmente bien, aunque puede haber reacciones en la zona de inyección local. Se han dado reacciones de hipersensibilidad (incluida la anafilaxia) en aproximadamente el 0,1% de las inyecciones. Por ello, el envase del fármaco incluye un aviso de recuadro negro de la FDA respecto a reacciones adversas anafilácticas potencialmente graves y mortales.

Mepolizumab (anticuerpo anti-IL-5). El mepolizumab, un anticuerpo anti-IL-5 que bloquea la eosinofilopoyesis mediada por IL-5, reduce el número de exacerbaciones del asma y disminuye los eosinófilos en esputo y sangre mientras que permite una reducción significativa de la dosis de CO en adultos con asma eosinofílica severa propensa a exacerbaciones. Se administra por vía subcutánea cada cuatro semanas y está aprobado por la FDA para niños con asma eosinofílica grave ≥ 12 años. El reslizumab, otro agente terapéutico de anticuerpos anti-IL-5, se administra por vía intravenosa y está aprobado por la FDA para asmáticos severos ≥ 18 años (es decir, actualmente no está aprobado para su uso en niños).

Dupilumab (anticuerpo anti-receptor de IL-4). El dupilumab, un anticuerpo antirreceptor para la IL-4 que inhibe la producción de IL-4 e IL-13 (ambas citoquinas comparten el mismo receptor de IL-4) y las respuestas inmunes atópicas, reduce las exacerbaciones y los síntomas y mejora la función pulmonar en pacientes asmáticos moderados a severos con eosinofilia persistente. Aunque aún no ha sido aprobado por la FDA hay estudios en curso para niños y adultos.

Medicamentos de alivio rápido

Los medicamentos de alivio rápido o de «rescate» (ABAC, anticolinérgicos inhalados y ciclos cortos de corticoides sistémicos) se usan en el tratamiento de los síntomas del asma aguda ([tabla 169.15](#)).

β -Agonistas de acción corta inhalados

Dado su inicio rápido de acción, su eficacia y duración de acción de cuatro a seis horas, los ABAC (salbutamol, levosalbutamol, terbutalina, pirbuterol) son los fármacos de primera elección para los síntomas del asma aguda (medicamento de «rescate») y para evitar el broncoespasmo inducido por el ejercicio (BIE). Los β -agonistas broncodilatan mediante la inducción de relajación en el músculo liso de la vía respiratoria, la reducción de la permeabilidad vascular, la reducción del edema de la vía respiratoria y la mejora de la limpieza mucociliar. El levosalbutamol, o el isómero R de salbutamol, produce menos taquicardia y temblor, que pueden ser preocupantes para muchos asmáticos. El consumo excesivo de β -agonistas se asocia a un mayor riesgo de muerte o episodios de casi muerte por asma. Esto es un aspecto preocupante para algunos pacientes con asma que se apoyan en el uso frecuente de ABAC como «remedio rápido» para su asma, en lugar de usar medicamentos controladores de forma preventiva. Es útil vigilar la frecuencia de uso de los ABAC, de manera que la utilización de al menos 1 MDI/mes o de al menos 3 MDI/año (200 inhalaciones/MDI) indica un control inadecuado del asma y necesita mejorar otros aspectos del tratamiento del asma.

Fármacos anticolinérgicos

Como broncodilatadores, los fármacos anticolinérgicos (p. ej., bromuro de ipratropio) son menos potentes que los β -agonistas. El ipratropio inhalado se usa sobre todo en el tratamiento del asma aguda grave. Cuando se usa combinado con salbutamol, el ipratropio puede mejorar la función pulmonar y reducir la frecuencia de hospitalizaciones en niños que acuden al departamento de urgencias con asma aguda. El ipratropio tiene pocos efectos adversos sobre el sistema nervioso central y está disponible en MDI y preparado para nebulización. Aunque se usa ampliamente en los niños con exacerbaciones de asma de todas las edades, está autorizado por la FDA para niños >12 años. También está disponible una combinación de ipratropio/albuterol tanto en formulaciones nebulizadas (genéricas y Duoneb) como aerosol (Combivent Respimat).

Dispositivos de administración y técnica de inhalación

Los medicamentos inhalados se administran en forma de aerosol en un MDI, un DPI o una suspensión administrada mediante un nebulizador. Antes, los MDI, que exigían coordinación y el uso de un espaciador, dominaban el mercado. Los **espaciadores**, recomendados para la administración de todos los medicamentos en MDI, son herramientas sencillas y baratas que: 1) reducen la coordinación necesaria para el uso de los MDI, en especial en los niños pequeños; 2) mejoran el depósito del fármaco inhalado en la vía respiratoria inferior; y 3) minimizan el riesgo de efectos adversos orofaríngeos mediados por fármacos y propelentes (disfonía y aftas). La técnica de inhalación óptima de cada pulverización de medicamento administrado mediante un MDI es una inhalación lenta (cinco segundos) seguida del mantenimiento de la respiración de 5 a 10 segundos. No es necesario ningún tiempo de espera entre las pulverizaciones del medicamento. Los niños en edad preescolar no pueden realizar esta técnica de inhalación. Como resultado, los medicamentos con MDI deben entonces administrarse con un espaciador y una mascarilla usando una técnica diferente: cada pulverización se administra con la respiración habitual durante unos 30 segundos o 5-10 respiraciones, se mantiene un sello estanco y el habla, la tos o el llanto empujarán el medicamento fuera del espaciador. Esta técnica no administrará tanto medicamento por pulverización como la técnica de MDI óptima usada en niños mayores y adultos.

Los **inhaladores de polvo seco** (DPI, p. ej., Diskus, Flexhaler, Autohaler, Twisthaler, Aerolizer, Ellipta) son populares por su sencillez de uso, aunque es necesario un flujo inspiratorio adecuado. Los DPI se activan por la respiración (el fármaco sale solo cuando se aspira con el dispositivo) y no son necesarios espaciadores. Se recomienda enjuagarse la boca tras el uso de los CI para eliminar el CI depositado en la mucosa oral y reducir el deglutió y el riesgo de candidiasis bucofaríngea.

Los **nebulizadores** son la piedra angular del tratamiento con aerosoles de lactantes y niños pequeños. Una ventaja derivada del uso de los nebulizadores es la técnica sencilla necesaria de respiración relajada. La respiración nasal preferente, las vías respiratorias pequeñas, el volumen corriente bajo y la elevada frecuencia respiratoria de los lactantes dificultan mucho la llegada del fármaco inhalado a las vías respiratorias. Las desventajas de los nebulizadores son que necesitan una fuente de energía, la incomodidad de que el tratamiento dura unos 5 minutos y la posibilidad de contaminación bacteriana.

Exacerbaciones del asma y su tratamiento

Las exacerbaciones del asma son episodios agudos o subagudos de empeoramiento progresivo de los síntomas y de la obstrucción al flujo de aire. La obstrucción al flujo aéreo durante las exacerbaciones puede hacerse extensa y provocar una insuficiencia respiratoria que ponga en peligro la vida. Las exacerbaciones empeoran a menudo durante el sueño (entre la medianoche y las 8 de la mañana) cuando la inflamación y la hiperreactividad de la vía respiratoria están en su momento máximo. Los ABAC, que son el tratamiento de primera línea para los síntomas y las exacerbaciones del asma, aumentan el flujo sanguíneo pulmonar a través de zonas obstruidas y sin oxigenar de los pulmones con el incremento de la dosis y la frecuencia. Cuando la obstrucción respiratoria no se resuelve con ABAC, el desequilibrio entre la ventilación y la perfusión puede producir una hipoxemia, lo que puede perpetuar el trastorno. Las exacerbaciones graves y progresivas deben tratarse en un centro médico, con la administración de oxígeno complementario como tratamiento de primera línea y vigilancia estrecha por si surge un empeoramiento. Las complicaciones que pueden aparecer durante una exacerbación grave son las atelectasias (común) y las fugas de aire en el tórax (neumomediastino, neumotórax; raro).

Una exacerbación grave de asma que no mejora con tratamiento estándar se denomina **estado asmático**. El tratamiento inmediato de la exacerbación del asma implica una evaluación rápida de la gravedad de la obstrucción y una valoración del riesgo de un deterioro clínico adicional ([Fig. 169.8](#); v. [tablas 169.14 y 169.15](#)). En la mayoría de los pacientes, las exacerbaciones mejorarán con tratamientos broncodilatadores frecuentes y un ciclo de corticoides sistémicos. El tratamiento óptimo del niño con una exacerbación asmática debe incluir, no obstante, una evaluación más exhaustiva de los acontecimientos que han conducido a la exacerbación y de la gravedad de la enfermedad subyacente. De hecho, la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones asmáticas ayudan a definir la gravedad del asma del paciente. Aunque la mayoría de los niños que padecen episodios de asma peligrosos para la vida tienen un asma de moderada a grave en función de otros criterios, algunos niños con asma parecen tener una enfermedad leve excepto cuando sufren exacerbaciones graves y casi mortales. Los factores de riesgo biológicos, ambientales, económicos y psicosociales asociados a la

Tabla 169.15 Tratamiento de las exacerbaciones del asma (estado asmático)**EVALUACIÓN DEL RIESGO EN EL INGRESO**

Anamnesis dirigida	Inicio de exacerbación actual Frecuencia y gravedad de síntomas diurnos y nocturnos y limitación de la actividad Frecuencia de uso de broncodilatador de rescate Medicamentos actuales y alergia Posibles desencadenantes Antecedente de ciclos de esteroides sistémicos, visitas al departamento de urgencias, hospitalización, intubación o episodios que ponen la vida en peligro
Evaluación clínica	Observaciones de la exploración física: constantes vitales, disnea, movimiento del aire, uso de músculos accesorios, retracciones, grado de ansiedad, alteración del estado mental Pulsioximetría Función pulmonar (diferir en pacientes con insuficiencia respiratoria de moderada a intensa o antecedente de enfermedad lábil)
Factores de riesgo de morbilidad y muerte por asma	Véase la tabla 169.16

TRATAMIENTO

Fármaco	Mecanismos de acción y posología	Precauciones y efectos adversos
Oxígeno (mascarilla o cánula nasal)	Tratar la hipoxia	Vigilar pulsioximetría para mantener la saturación de O ₂ >92% Vigilancia cardiorrespiratoria
β-agonistas de acción corta inhalados:	Broncodilatador	Durante las exacerbaciones las dosis frecuentes o continuas pueden producir vasodilatación pulmonar, desequilibrios V/Q e hipoxemia Efectos adversos: palpitaciones, taquicardia, arritmias, temblor, hipoxemia
Salbutamol, solución para nebulizador (5 mg/ml concentrado; 2,5 mg/3 ml, 1,25 mg/3 ml, 0,63 mg/3 ml)	Nebulizador: 0,15 mg/kg (mínimo: 2,5 mg) con una frecuencia de cada 20 minutos durante 3 dosis cuando sea necesario, entonces 0,15-0,3 mg/kg hasta 10 mg cada 1-4 horas cuando sea necesario, o hasta 0,5 mg/kg/hora por nebulización continua	Nebulizador: cuando se administra en formas concentradas se diluye con solución salina hasta 3 ml de volumen total nebulizado
Salbutamol MDI (90 µg/pulverización)	2-8 pulverizaciones hasta cada 20 minutos durante 3 dosis cuando sea necesario, después cada 1-4 horas cuando sea necesario	Para MDI: usar espaciador/cámara de inhalación
Levosalbutamol, solución para nebulizador (1,25 mg/0,5 ml concentrado; 0,31 mg/3 ml, 0,63 mg/3 ml, 1,25 mg/3 ml)	0,075 mg/kg (mínimo: 1,25 mg) cada 20 minutos durante 3 dosis, después 0,075-0,15 mg/kg hasta 5 mg cada 1-4 horas cuando sea necesario, o 0,25 mg/kg/hora mediante nebulización continua	Levosalbutamol: 0,63 mg son equivalentes a 1,25 mg de salbutamol estándar en cuanto a eficacia y efectos adversos
Corticoides sistémicos:	Antiinflamatorio	Si el paciente se ha expuesto a la varicela o el sarampión, considerar profilaxis pasiva con inmunoglobulinas; también riesgo de complicaciones por herpes simple y tuberculosis Para dosis diaria la administración a las 08:00 minimiza la supresión suprarrenal A los niños puede serles útil una reducción progresiva de la dosis si el ciclo supera los 7 días Vigilancia de efectos adversos: los ciclos cortos de tratamiento tienen riesgo de producir numerosos efectos adversos corticoideos (v. cap. 595); véase en la tabla 169.14 las recomendaciones en cuanto al cribado de los efectos adversos
Prednisona: comprimidos de 1, 2,5, 5, 10, 20 y 50 mg Metilprednisolona: comprimidos de 2, 4, 8, 16, 24 y 32 mg Prednisolona: comprimidos de 5 mg; solución de 5 mg/5 ml y 15 mg/5 ml	0,5-1 mg/kg cada 6-12 horas durante 48 horas, después 1-2 mg/kg/día cada 12 horas (máximo: 60 mg/día) Ciclos cortos para la exacerbación: 1-2 mg/kg/día cada 12 o 24 horas durante 3-7 días (i.m., i.v.)	
Dexametasona Anticolinérgicos:	Ver texto Mucolítico/broncodilatador	Ver texto No deben usarse como tratamiento de primera línea; añadido al tratamiento β ₂ agonista
Ipratropio: solución para nebulizador de 0,5 mg/2,5 ml; MDI 18 µg/inhalación Ipratropio con salbutamol: solución para nebulizador (0,5 mg de ipratropio + 2,5 mg de salbutamol/vial de 3 ml)	Nebulizador: 0,5 mg cada 6-8 horas (tres o cuatro veces al día) cuando sea necesario MDI: 2 pulverizaciones cada 6 horas 1 vial con nebulizador cada 6 horas	Nebulizador: puede mezclar ipratropio con salbutamol

Tabla 169.15 Tratamiento de las exacerbaciones del asma (estado asmático) (cont.)

Fármaco	Mecanismos de acción y posología	Precauciones y efectos adversos
Epinefrina simpaticomimética inyectable:	Broncodilatador	Para circunstancias extremas (p. ej., insuficiencia respiratoria inminente a pesar de dosis altas de ABAC inhalados, insuficiencia respiratoria)
Adrenalina 1 mg/ml (1:1.000) Dispositivo de autoinyección EpiPen (0,3 mg; EpiPen Jr 0,15 mg)	s.c. o i.m.: 0,01 mg/kg (dosis máxima 0,5 mg); puede repetirse tras 15-30 minutos	
Terbutalina (1 mg/ml)	Infusión i.v. continua (solo terbutalina): 2-10 µg/kg de dosis de carga, seguido de 0,1-0,4 µg/kg/minutos Ajustar en incrementos de 0,1-0,2 µg/kg/minuto cada 30 minutos, dependiendo de la respuesta clínica	La terbutalina es un β-agonista selectivo comparado con la epinefrina Vigilancia con infusión continua: vigilancia cardiorrespiratoria, pulsioximetría, presión arterial, potasio sérico Efectos adversos: temblor, taquicardia, palpitaciones, arritmia, hipertensión, cefaleas, nerviosismo, náuseas, vómitos, hipoxemia

EVALUACIÓN DEL RIESGO EN EL ALTA

Estabilidad médica	Alta domiciliaria si se ha producido una mejora mantenida y los tratamientos broncodilatadores se administran como máximo cada 3 horas, la exploración física es normal, el FEM >70% del predicho o mejor valor personal y la saturación de oxígeno >92% a aire ambiente
Supervisión en casa	Capacidad de administrar la intervención y de observar y responder adecuadamente a un deterioro clínico
Educación sobre el asma	Véase la tabla 169.8

ABAC, agonistas β-adrenérgicos de acción corta; FEM, flujo respiratorio máximo; i.m., intramuscular; MDI, inhalador con válvula dosificadora; s.c., subcutánea; V/Q, ventilación-perfusión.

morbilidad y mortalidad del asma pueden servir, asimismo, de guía a esta evaluación ([tabla 169.16](#)).

Las exacerbaciones del asma, aunque es característico que difieran entre diferentes individuos, tienden a parecerse en el mismo paciente. Las exacerbaciones graves del asma, que producen insuficiencia respiratoria, hipoxia, hospitalización o fracaso respiratorio, son los mejores factores pronósticos de las futuras exacerbaciones peligrosas para la vida o de episodios de asma mortal. Además de distinguir a tales niños de riesgo alto, algunos experimentan exacerbaciones que evolucionan a lo largo de días, con una obstrucción al flujo de aire resultado de una inflamación progresiva, un descamado epitelial y los tapones o moldes de moco en las vías respiratorias. Cuando es extrema puede aparecer insuficiencia respiratoria debida al cansancio y exigir ventilación mecánica durante varios días. Por el contrario, algunos niños experimentan exacerbaciones de inicio brusco que pueden deberse a una HRB extrema y a una tendencia fisiológica al cierre de las vías respiratorias. Tales exacerbaciones, cuando son extremas, son de naturaleza asfixiante, ocurren a menudo fuera de centros médicos, se acompañan inicialmente de valores de presión parcial arterial de dióxido de carbono muy altos y tienden a necesitar solo períodos cortos de apoyo ventilatorio. Es importante reconocer las diferencias características de las exacerbaciones para optimizar el tratamiento temprano.

Tratamiento domiciliario de las exacerbaciones del asma

Las familias de todos los niños con asma deben poseer un **plan de acción escrito** (v. [fig. 169.7](#)) que guíe el reconocimiento y tratamiento de las exacerbaciones junto a los medicamentos y herramientas necesarias para tratarlas. El reconocimiento temprano de las exacerbaciones asmáticas con el fin de intensificar pronto el tratamiento puede evitar a menudo el empeoramiento e impedir que se hagan graves. Un plan de acción domiciliario escrito puede reducir el riesgo de muerte por asma un 70%. Las guías de los NIH recomiendan el tratamiento inmediato con medicamentos de «rescate» (ABAC inhalados, hasta tres tratamientos en 1 hora). Una buena respuesta se caracteriza por la resolución de los síntomas en menos de 1 hora, ningún síntoma más en las siguientes 4 horas y una mejora del FEM de al menos el 80% del mejor valor personal. Hay que contactar con el médico del niño para el seguimiento, en especial si son necesarios broncodilatadores de manera repetida en las siguientes 24-48 horas. Si el niño muestra una respuesta incompleta al tratamiento inicial con medicamentos de rescate (síntomas

Tabla 169.16 Factores de riesgo de morbilidad y mortalidad por asma**BIOLÓGICOS**

Exacerbación previa grave del asma (ingreso en la unidad de cuidados intensivos, intubación para el asma)
Episodios repentinos de asfixia (insuficiencia respiratoria, paro)
Dos o más hospitalizaciones por asma en el último año
Tres o más visitas al departamento de urgencias por asma
en el último año
Incremento y gran variación diurna en los flujos máximos
Uso de >2 frascos de agonistas β de acción corta por mes
Mala respuesta a la terapia con corticoides sistémicos
Género masculino
Bajo peso al nacer
Etnia no blanca (especialmente negra)
Sensibilidad a *Alternaria*

AMBIENTALES

Exposición a alérgenos
Exposición ambiental al humo del tabaco
Exposición a la contaminación del aire
Ambiente urbano

ECONÓMICOS Y PSICOSOCIALES

Pobreza
Hacinamiento
Madre <20 años
Madre con menos educación que secundaria
Atención médica inadecuada:
Inaccesible
Inasequible
Sin atención médica regular (solo emergencia)
Falta de plan de acción escrito para el asma
No se busca atención para los síntomas de asma crónica
Retraso en el cuidado de las exacerbaciones del asma
Atención hospitalaria inadecuada por exacerbación del asma
Psicopatología en el padre o hijo
Mala percepción de los síntomas o la gravedad del asma
Abuso de alcohol o sustancias

Siga este plan solo para pacientes fuera de horario. La enfermera puede decidir no seguir este plan de acción en el hogar si:

- Los padres no se sienten cómodos o no son capaces de seguir el plan.
- La enfermera no se siente cómoda con este plan, según la situación y su juicio.
- El tiempo de la enfermera no permite devolver llamadas.

En cualquier caso, dilegas a los padres que llamen al 112 si aparecen signos de dificultad respiratoria durante el episodio.

NOTA: Si el plan de acción ya se ha intentado sin éxito, vaya a «ZONA ROJA-mala respuesta» o «ZONA AMARILLA-respuesta incompleta» como indican los síntomas.

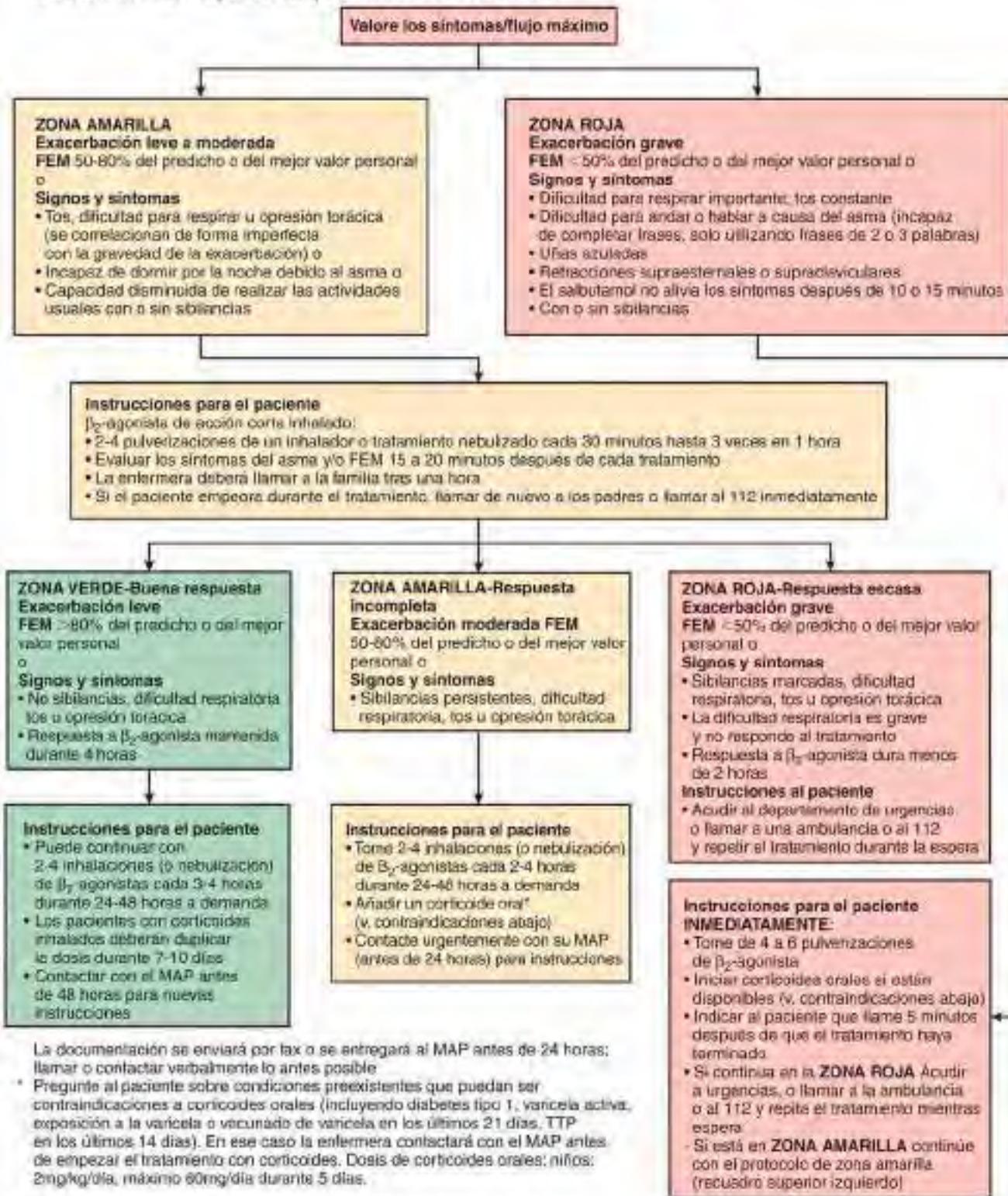


Fig. 169.8 Algoritmo para el tratamiento de los síntomas agudos de asma. DU, departamento de urgencias; FEM, flujo espiratorio máximo; MAP, médico de atención primaria. (Por cortesía de BJC Healthcare/Washington University School of Medicine, Community Asthma Program, January 2000).

persistentes o FEM <80% del mejor valor personal) debe instituirse un ciclo corto de corticoides por vía oral (1-2 mg/kg/día de prednisona [sin superar los 60 mg/día] durante cuatro días) además del tratamiento β -agonista inhalado. También hay que contactar con el médico para obtener más instrucciones. Debe buscarse atención médica de inmediato en las exacerbaciones graves, los signos persistentes de insuficiencia respiratoria, la falta de la respuesta esperada o de una mejora mantenida tras el tratamiento inicial, un deterioro adicional o factores de riesgo alto de morbilidad o mortalidad por asma (p. ej., antecedente de exacerbaciones graves). En los pacientes con asma grave o antecedente de episodios que hayan puesto la vida en peligro, en especial si son de inicio brusco, hay que considerar la provisión de un preparado inyectable de epinefrina y posiblemente de oxígeno portátil. El uso de cualquiera de estas medidas extremas para el tratamiento domiciliario de las exacerbaciones del asma sería una indicación para llamar a emergencias para obtener ayuda urgente.

Tratamiento en el departamento de urgencias de las exacerbaciones del asma

En el departamento de urgencias los principales objetivos del tratamiento del asma son la corrección de la hipoxemia, la mejora rápida de la obstrucción al flujo aéreo y la evitación de la progresión o recidiva de los síntomas. Las intervenciones se basan en la gravedad clínica en el momento de la llegada, la respuesta al tratamiento inicial y la presencia de factores de riesgo asociados a la morbilidad y mortalidad por asma (v. tabla 169.16). Las indicaciones de una exacerbación grave son la falta de aliento, la disnea, las retracciones, el uso de músculos accesorios, la taquipneea o la cianosis con respiración trabajosa, los cambios en el estado mental, un tórax silente con poco intercambio de aire y la limitación intensa del flujo aéreo (FEM o VEMS <50% del mejor valor personal o del predicho). El tratamiento inicial incluye oxígeno complementario, β -agonistas inhalados cada 20 minutos durante 1 hora y, si es necesario, corticoides sistémicos por vía oral o intravenosa (v. tabla 169.15 y fig. 169.8). En el departamento de urgencias se ha descubierto que la dosis única oral, intravenosa o intramuscular (i.m.), de dexametasona (0,6 mg/kg, máximo 16 mg) es una alternativa efectiva a la prednisona y con una menor incidencia de emesis. Además, se debe administrar una segunda dosis de dexametasona al día siguiente, ya sea el paciente dado de alta o ingresado en el hospital. Puede añadirse ipratropio inhalado al tratamiento β -agonista si no se observa una respuesta significativa con el primer tratamiento β -agonista inhalado. En casos graves puede administrarse una inyección intramuscular de epinefrina u otro β -agonista. Debe administrarse oxígeno y continuarlo durante al menos 20 minutos tras la última inyección para compensar posibles anomalías en la ventilación-perfusión causadas por los ABAC.

La vigilancia estrecha del estado clínico, la hidratación y la oxigenación son elementos esenciales del tratamiento inmediato. Una mala respuesta al tratamiento intensificado en la última hora indica que la exacerbación no va a remitir rápidamente. Se puede dar de alta al paciente si se observa una mejora mantenida de los síntomas, las observaciones físicas son normales, el FEM >70% del mejor valor personal o del predicho y la saturación de oxígeno >92% con aire ambiente durante 4 horas. Los medicamentos para el alta son la administración de un β -agonista inhalado hasta cada 3-4 horas más un ciclo de 3-7 días de CO. También se recomienda optimizar el tratamiento controlador antes del alta. La adición de CI a un ciclo de CO en el departamento de urgencias reduce el riesgo de recidiva de la exacerbación en el mes siguiente.

Tratamiento hospitalario de las exacerbaciones del asma

En pacientes con exacerbaciones graves que no mejoran adecuadamente en 1-2 horas de tratamiento intensivo es probable que sean necesarios la observación durante una noche o el ingreso en el hospital. Otras indicaciones del ingreso hospitalario son las características de riesgo alto de morbilidad o muerte por asma (v. tabla 169.16). El ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) está indicado en pacientes con insuficiencia respiratoria grave, mala respuesta al tratamiento y con posibilidad de fracaso y parada respiratoria.

El oxígeno complementario, los broncodilatadores inhalados administrados de forma frecuente o continua y el tratamiento con corticoides sistémicos son las intervenciones tradicionales en los niños ingresados en el hospital por estado asmático (v. tabla 169.15). El oxígeno complementario se administra porque muchos niños hospitalizados con asma aguda tendrán hipoxemia tarde o temprano, especialmente por la noche y al aumentar la administración de ABAC. Los ABAC pueden administrarse con frecuencia (cada 20 minutos a 1 hora) o continuamente (5-15 mg/hora). Cuando se administran continuamente hay una absorción sistémica significativa

de β -agonistas y, debido a ello, la nebulización continua puede obviar la necesidad de tratamiento intravenoso con β -agonistas. Los efectos adversos del tratamiento β -agonista administrado con frecuencia son el temblor, la irritabilidad, la taquicardia y la hipopotasemia; la acidosis láctica es una complicación infrecuente. A los pacientes que precisan tratamiento β -agonista nebulizado frecuente o continuo se les debe someter a monitorización cardíaca. Como el tratamiento β -agonista frecuente puede producir desequilibrio entre la ventilación y la perfusión, y precipitar la hipoxemia, está indicada la oximetría. El ipratropio inhalado se añade con frecuencia al salbutamol cada 6 horas si el paciente no muestra una mejoría notable, aunque hay pocas pruebas que apoyen su uso en niños hospitalizados que reciben tratamiento β -agonista intensivo y corticoides sistémicos. Además de su posible efecto sinérgico con un β -agonista en el alivio del broncoespasmo grave puede ser beneficioso en pacientes con hipersecreción de moco o que tomen β -bloqueantes.

El tratamiento con ciclos cortos de corticoides sistémicos se recomienda en las exacerbaciones moderadas a graves de asma para acelerar la recuperación y evitar la recidiva de los síntomas. Los corticoides son eficaces en dosis únicas administradas en el departamento de urgencias, en ciclos cortos por vía oral en la clínica y en preparados orales e intravenosos en niños hospitalizados. Los estudios en niños hospitalizados con asma aguda han encontrado que los corticoides administrados por vía oral son tan eficaces como los corticoides por vía intravenosa. Según esto, podemos usar a menudo el tratamiento oral con corticoides, aunque los niños con insuficiencia respiratoria mantenida e incapaces de tolerar los preparados o líquidos orales son candidatos obvios para el tratamiento con corticoides por vía intravenosa.

Los pacientes con disnea intensa persistente y necesidades altas de oxígeno exigen evaluaciones adicionales, como la gasometría arterial, el hemograma completo, los electrolitos séricos y la radiografía de tórax, para vigilar la aparición de insuficiencia respiratoria, otros trastornos asociados, infecciones o deshidratación. La vigilancia del estado de hidratación es especialmente importante en los lactantes y niños pequeños, a los que el aumento de la frecuencia respiratoria (pérdidas insensibles) y la reducción de la ingestión oral sitúan en un mayor riesgo de deshidratación. A esta complicación se añade además la asociación de la secreción de hormona antiidiurética al estado asmático. Se recomienda la administración de líquidos en el nivel de las necesidades hidráticas de mantenimiento o ligeramente por debajo. La fisioterapia respiratoria, la espirometría incentivadora y los mucolíticos no se recomiendan durante el período agudo temprano de exacerbaciones del asma, ya que pueden desencadenar una broncoconstricción grave.

A pesar de un tratamiento intensivo, algunos niños asmáticos permanecerán en estado crítico y con riesgo de fracaso respiratorio, intubación y ventilación mecánica. Las complicaciones (p ej., fugas de aire) relacionadas con las exacerbaciones del asma aumentan con la intubación y la ventilación asistida; por lo que debe hacerse todo lo posible por aliviar el broncoespasmo y evitar el fracaso respiratorio. Varios tratamientos, como epinefrina, β -agonistas y sulfato de magnesio (25-75 mg/kg, dosis máxima de 2,5 g, por vía intravenosa en 20 minutos) por vía parenteral y el heliox inhalado (mezcla de helio y oxígeno) han mostrado cierto beneficio como tratamientos complementarios en los pacientes con estado asmático grave. La administración de sulfato de magnesio exige controlar las concentraciones séricas y el estado cardiovascular. La epinefrina o el sulfato de terbutalina parenterales (s.c., i.m. o i.v.) pueden ser eficaces en pacientes con obstrucción peligrosa para la vida que no responden a dosis altas de β -agonistas inhalados, ya que los medicamentos inhalados pueden no alcanzar la vía respiratoria inferior de los pacientes.

Es raro que una exacerbación del asma en un niño dé lugar a un fracaso respiratorio y precise intubación y ventilación mecánica. Esta última en las exacerbaciones graves del asma exige un equilibrio cuidadoso entre la presión suficiente para superar la obstrucción de la vía respiratoria y la reducción de la hiperinsuflación, el atrapado de aire y la probabilidad de barotraumatismo (neumotórax, neumomediastino) (v. cap. 439). Para minimizar la probabilidad de tales complicaciones hay que prever la ventilación mecánica y tratar a los niños con riesgo de fracaso respiratorio en una UCI pediátrica. La intubación traqueal programada con sedantes de inducción rápida y relajantes musculares es más segura que la intubación urgente. La ventilación mecánica pretende conseguir una oxigenación adecuada mientras tolera una hipercapnia de leve a moderada (PCO_2 , 50-70 mmHg) para minimizar el barotraumatismo. Los respiradores con ciclo de volumen, usando tiempos de inspiración cortos y de espiración largos, 10-15 ml/kg de volumen corriente, 8-15 respiraciones/minuto, presiones máximas <60 cmH₂O y sin presión teleespiratoria positiva, son los parámetros de ventilación mecánica iniciales que pueden conseguir estos objetivos. No se recomiendan la percusión torácica ni el lavado de la vía respiratoria como medidas de alivio de los tapones de moco porque pueden inducir

más broncoespasmo. Considerando la naturaleza de las exacerbaciones del asma que llevan al fracaso respiratorio, las que son de inicio brusco o rápido tienden a resolverse con rapidez (de unas horas a 2 días); por el contrario, las que progresan gradualmente hasta el fracaso respiratorio pueden necesitar de varios días a semanas de ventilación mecánica. Estos casos prolongados se complican con una miopatía inducida por corticoides, que pueden llevar a una debilidad muscular grave que exija una rehabilitación prolongada.

El tratamiento de las exacerbaciones graves de los niños en los centros médicos suele ser satisfactorio, incluso cuando son necesarias medidas extremas. En consecuencia, las muertes por asma en los niños son raras en los centros médicos; la mayoría ocurre en casa o en marcos comunitarios antes de que pueda administrarse asistencia médica vital. Esto subraya la importancia del tratamiento domiciliario y comunitario de las exacerbaciones del asma, las intervenciones para evitar que la exacerbación se haga grave y los pasos para reducir la gravedad del asma. Debe fijarse una visita de seguimiento al cabo de 1-2 semanas para vigilar la mejora clínica y reforzar los elementos educativos clave, incluidos planes de acción y medicamentos controladores.

Circunstancias especiales de tratamiento

Tratamiento de lactantes y niños pequeños

Los episodios de sibilancias recidivantes en niños en edad preescolar son comunes; ocurren en hasta un tercio de esta población. La mayoría de ellos mejorará e incluso quedará asintomática durante los años escolares prepúberales, mientras que otros tendrán un asma persistente a lo largo de toda la vida. Todos exigen tratamiento de sus sibilancias recidivantes (v. tablas 169.5, 169.6 y 169.11). Las guías de los NIH recomiendan una evaluación del riesgo para identificar a los niños en edad preescolar con más posibilidades de tener asma persistente. Una implicación de esta recomendación es que estos niños de riesgo alto pueden ser candidatos para un tratamiento habitual del asma, incluido el tratamiento controlador diario y la intervención temprana de las exacerbaciones (v. tablas 169.7, 169.8 y 169.11). En los niños pequeños con antecedentes de exacerbaciones moderadas a graves la budesónida nebulizada está aprobada por la FDA y su uso como medicamento controlador podría evitar exacerbaciones posteriores.

Usar el tratamiento con aerosoles en lactantes y niños pequeños con asma presenta desafíos únicos. Hay dos sistemas de administración para medicamentos inhalados para este grupo de edad: el nebulizador y el MDI con espaciador/cámara espaciadora y mascarilla. Múltiples estudios demuestran la eficacia del salbutamol nebulizado en los episodios agudos y de la budesónida nebulizada en el tratamiento de las sibilancias recidivantes en lactantes y niños pequeños. En tales niños pequeños, los medicamentos inhalados a través de un MDI con espaciador y mascarilla pueden ser aceptables, aunque quizás no los preferidos debido a la escasez actual de información publicada y al hecho de que la FDA no los ha autorizado para niños <4 años.

Tratamiento del asma durante las intervenciones quirúrgicas

Los pacientes con asma tienen riesgo de padecer complicaciones relacionadas con la enfermedad debido a una intervención quirúrgica como una broncoconstricción o exacerbación del asma, atelectasias, alteración de la tos, infección respiratoria y exposición al látex que pueda inducir complicaciones de asma en pacientes alérgicos al látex. A todos los pacientes con asma se les debe evaluar antes de la intervención quirúrgica, y a aquellos que no están bien controlados se les ha de dejar tiempo para intensificar el tratamiento con el fin de mejorar la estabilidad del asma antes de la intervención si es posible. Puede estar indicado un ciclo de corticoides sistémicos en pacientes que tengan síntomas o un VEMS o FEM <80% del mejor valor del paciente. Además, los pacientes que han recibido más de 2 semanas de corticoides sistémicos o dosis de moderadas a altas de CI pueden tener riesgo de insuficiencia suprarrenal intraoperatoria. En estos pacientes el anestesiólogo debe estar alerta para proporcionar dosis restitutivas «de estrés» de corticoides sistémicos para la intervención quirúrgica y posiblemente el período postoperatorio.

PRONÓSTICO

Aparecen tos y sibilancias recidivantes en el 35% de los niños en edad preescolar. De ellos, un tercio continúa teniendo asma persistente al final de la infancia, mientras que el resto mejora por sí mismo a lo largo de la pubertad. La gravedad del asma a los 7-10 años predice su persistencia en la vida adulta. Es probable que los niños con asma de moderada a grave y con medidas bajas de la función pulmonar tengan asma persistente de adultos. También es probable que los niños con asma leve y función pulmonar normal mejoren con el tiempo, y algunos mostrarán síntomas periódicos (sin enfermedad de meses a años), pero la remisión completa durante 5 años en la infancia es infrecuente.

PREVENCIÓN

Aunque la inflamación crónica de la vía respiratoria puede dar lugar a una reestructuración de las vías respiratorias, en la actualidad carecemos de datos que apoyen que las intervenciones antiinflamatorias tradicionales (la piedra angular del control del asma) en los niños pequeños con sibilancias recidivantes ayuden a los niños a superar el asma. Aunque los medicamentos controladores reducen la morbilidad del asma, la mayoría de los niños con asma grave continúa teniendo síntomas hasta la fase adulta temprana. Los estudios sobre los factores ambientales y el estilo de vida responsables de la menor prevalencia de asma infantil en las zonas rurales y comunidades granjeras indican que la intervención moduladora inmunitaria temprana podría evitar la aparición del asma. La hipótesis de la higiene propone que las exposiciones naturales a los microbios al principio de la vida evitarían la sensibilización alérgica durante el desarrollo inmunitario temprano, la inflamación persistente de la vía respiratoria y la reestructuración a través del microbioma precoz y el desarrollo inmune innato. Si estas exposiciones naturales tienen realmente un efecto protector frente al asma, sin consecuencias adversas significativas sobre la salud, entonces estas observaciones podrían fomentar nuevas estrategias para la prevención del asma.

Varias medidas no farmacológicas con numerosos atributos positivos sobre la salud, como la evitación del humo del tabaco (desde antes del nacimiento), la lactancia materna prolongada (>4 meses), un estilo de vida activo y una dieta saludable, podrían reducir la probabilidad de sufrir asma. En la actualidad no se considera que las vacunaciones aumenten la probabilidad de presentar asma. Por tanto, se recomiendan todas las vacunaciones infantiles estándar en los niños con asma, incluidas las vacunas de la varicela y la anual de la gripe.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 170

Dermatitis atópica (eczema atópico)

Donald Y.M. Leung y Scott H. Sicherer

La dermatitis atópica (DA), o eczema, es la enfermedad cutánea crónica en recaídas más común, que afecta al 10-30% de los niños en todo el mundo y que aparece con frecuencia en familias con otras enfermedades atópicas. Los lactantes con DA presentan predisposición a desarrollar alergia alimentaria, rinitis alérgica y asma más adelante en la infancia, un proceso llamado «marcha atópica».

ETIOLOGÍA

La DA es un trastorno genético complejo que da lugar a un defecto en la barrera cutánea, una disminución de las respuestas inmunitarias innatas y una exageración de la respuesta inmune adaptativa a los alérgenos ambientales y a los microorganismos que conduce a una inflamación cutánea crónica.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las lesiones cutáneas agudas de la DA se caracterizan por una **espongiosis**, o edema intracelular acentuado, de la epidermis. En la DA, las células dendríticas presentadoras de antígeno (CPA) de la epidermis, como las células de Langerhans, muestran moléculas de IgE unidas en superficie y realizan procesos celulares que les permiten reconocer alérgenos y patógenos en la capa superior de la epidermis. Estas CPA desempeñan una función importante en las respuestas cutáneas inmunes tipo 2 (Th2) (v. cap. 166). Hay un infiltrado perivenular e inflamatorio acentuado de linfocitos T con monocitos-macrófagos ocasionales en las lesiones de la DA aguda. La DA se caracteriza por una epidermis hiperplásica con hiperqueratosis y mínima espongiosis. Existe sobre todo células de Langerhans que portan IgE en la epidermis y en los macrófagos del infiltrado celular mononuclear dérmico. El número de mastocitos y eosinófilos está aumentado y contribuye a la inflamación alérgica.

PATOGENIA

La DA está asociada con múltiples fenotipos y endotipos con presentaciones clínicas que se solapan.

El **eczema atópico** se asocia a una sensibilización mediada por la IgE (al comienzo o durante el curso del eczema) y aparece en el 70-80% de los pacientes con DA. El **eczema no atópico** no se asocia a una sensibilización mediada por la IgE y se ve en el 20-30% de los pacientes con DA. Las dos formas de DA se acompañan de eosinofilia. En el eczema atópico los linfocitos T circulantes que expresan el receptor cutáneo de migración dirigida, el **antígeno asociado al linfocito cutáneo**, producen mayores cantidades de citocinas de linfocito T-colaborador tipo 2 (Th2), como la interleucina (IL)-4 y la IL-13, que se sabe inducen el cambio de isotipo hacia la síntesis de IgE. Otra citocina, la IL-5, desempeña una función importante en el desarrollo y la supervivencia de los eosinófilos. El eczema no atópico se asocia a una menor producción de IL-4 e IL-13 que el atópico, pero una mayor producción de IL-17 e IL-23. Se ha descubierto que la edad y la raza afectan al perfil inmune en la DA.

Comparada con la piel de individuos sanos, la piel no afectada y las lesiones cutáneas agudas de los pacientes con DA tienen un mayor número de células que expresan IL-4 e IL-13. Por el contrario, las lesiones cutáneas crónicas de este trastorno tienen un número significativamente menor de células que expresan IL-4 e IL-13, pero un número mayor de células que expresan IL-5, factor estimulante de granulocitos-macrófagos, IL-12 interferón γ que las de la DA aguda. A pesar de que las respuestas inmunitarias tipo 1 y tipo 17 están aumentadas en la DA crónica, la IL-4 y la IL-13, así como otras citoquinas de tipo 2 (p. ej., TSLP, IL-31, IL-33), predominan y reflejan un número aumentado de células linfoides innatas tipo 2 y de Th2. La infiltración de linfocitos T que expresan IL-22 se correlaciona con la gravedad de la DA, bloquea la diferenciación del queratinocto e induce una hiperplasia epidérmica. La importancia de IL-4 e IL-13 en la DA persistente grave ha sido validada por múltiples ensayos clínicos que ahora demuestran que los productos biológicos que bloquean la acción de IL-4 e IL-13 conducen a una mejoría clínica en la DA moderada a severa.

En personas sanas, la piel actúa como una barrera protectora frente a los irritantes externos, la pérdida de humedad y la infección. La función adecuada de la piel depende de la humedad adecuada y del contenido lipídico, las respuestas inmunitarias funcionales y la integridad estructural. *La piel muy seca es una característica de la DA*. Esto es el resultado de una alteración de la barrera epidérmica, lo que lleva a una pérdida transdérmica excesiva de agua, a la penetración del alérgeno y a la colonización microbiana. La **filagrina**, una proteína estructural de la epidermis, y sus productos metabólicos son fundamentales para la función de barrera de la piel, incluyendo la hidratación de la piel. Se han identificado mutaciones génicas en la familia genética de la filagrina (FLG) en pacientes con ictiisis vulgar (piel seca, hiperlinearidad palmar) y en hasta el 50% de los pacientes con DA grave. La mutación en FLG está estrechamente asociada con el desarrollo de alergia alimentaria y de eczema herpético. No obstante, más del 60% de portadores de una mutación en FLG no desarrollan enfermedad atópica. Las citocinas que se encuentran en la inflamación alérgica, como la IL-4, la IL-13, la IL-22, la IL-25 y el factor de necrosis tumoral, también pueden reducir la expresión de filagrina y de otras proteínas y lípidos epidérmicos. Los pacientes con DA tienen por tanto un mayor riesgo de infección bacteriana, vírica y micótica relacionado con la alteración de la inmunidad innata, del microbioma, de la disfunción del epitelio de la piel y de la sobreexpresión de las vías inmunitarias de diferenciación, que amortiguan las respuestas antimicrobianas del huésped.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La DA suele comenzar durante la lactancia. Alrededor del 50% de los pacientes presenta síntomas en el primer año de vida y a un 30% adicional se le diagnostica entre los 1-5 años. El **prurito** intenso, en especial por la noche, y la **reactividad cutánea** son características cardinales de este trastorno. El raspado y las excoriaciones inflaman más la piel y contribuyen a la aparición de lesiones cutáneas eczematosas más pronunciadas. Los alimentos (la leche de vaca, el huevo, los cacahuetes, los frutos secos, el trigo, el pescado, el marisco), los aeroalérgenos (polen de gramíneas, epitelios de animales, ácaros del polvo), la infección (*Staphylococcus aureus*, herpes simple, molusco, virus Coxsakie), la reducción de la humedad, la sudoración excesiva y los irritantes (la lana, los acrílicos, los jabones, los detergentes) pueden desencadenar el prurito y el raspado.

Las lesiones cutáneas de la DA aguda son intensamente pruriginosas con pápulas eritematosas (figs. 170.1 y 170.2). La dermatitis subaguda se caracteriza por pápulas eritematosas, excoriadas y descamativas. Por el contrario, la DA crónica se caracteriza por una **lichenificación** (fig. 170.3) o engrosamiento de la piel con acentuación de las marcas superficiales y **pápulas fibróticas**. Con la DA crónica pueden coexistir en el mismo sujeto las tres fases de las reacciones cutáneas. La mayoría de los pacientes con DA tiene la piel seca y deslustrada independientemente del estadio de su enfermedad. La distribución y el patrón de reacción cutánea varían con la edad del paciente y la actividad de la enfermedad. En la lactancia, la DA es

generalmente más aguda y afecta a la cara, el cuero cabelludo y las superficies extensoras de las extremidades. Suele respetarse el área del pañal. En los niños mayores con una DA crónica hay una liquenificación y localización de la erupción en los pliegues flexores de las extremidades. La DA puede remitir cuando el paciente se hace mayor. Sin embargo, muchos niños con DA siguen teniendo eczema cuando son adultos. (fig. 170.1C)

PRUEBAS DE LABORATORIO

No existe ninguna prueba de laboratorio específica para el diagnóstico de la DA. Muchos pacientes tienen una eosinofilia sanguínea periférica y un aumento de las concentraciones séricas de IgE. La determinación de la IgE sérica o las pruebas intraepidérmicas (*prick test*) pueden identificar los alérgenos (alimentos, alérgenos inhalatorios/microbianos) frente a los cuales los pacientes están sensibilizados. El diagnóstico de la alergia clínica frente a estos alérgenos exige la confirmación mediante la anamnesis y las provocaciones ambientales.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La DA se diagnostica en función de tres características principales: el prurito, una dermatitis eczematosa que sigue una patrón de inflamación cutánea típico y una evolución crónica o en recaídas (tabla 170.1). Las características asociadas, como el antecedente familiar de asma, la rinitis alérgica al polen, el aumento de la IgE y pruebas de reactividad cutánea inmediata, refuerzan el diagnóstico de DA.

Muchas enfermedades cutáneas inflamatorias, las inmunodeficiencias, las neoplasias cutáneas malignas, los trastornos genéticos, las enfermedades infecciosas y las infestaciones comparten síntomas con la DA y deben considerarse y excluirse antes de establecer el diagnóstico (tablas 170.2 y 170.3). Hay que considerar la inmunodeficiencia combinada grave (v. cap. 152.1) en los lactantes que debutan el primer año de vida con diarrea, retraso del crecimiento, erupción cutánea descamativa generalizada e infecciones sistémicas y cutáneas recidivantes. La histiocitosis debe excluirse en cualquier lactante con DA y retraso del crecimiento (v. cap. 534). El síndrome de Wiskott-Aldrich es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X que se asocia a trombocitopenia, defectos inmunitarios e infecciones bacterianas graves recidivantes, y que se caracteriza por una erupción cutánea casi indistinguible de la DA (v. cap. 152.2). Uno de los síndromes de hipergammaglobulinemia E presenta una elevación muy acentuada de las concentraciones séricas de IgE, infecciones bacterianas profundas recidivantes, dermatitis crónica y dermatofitosis refractaria. Muchos de estos pacientes tienen la enfermedad debido a mutaciones autosómicas dominantes de *STAT3*. Por el contrario, algunos pacientes con un síndrome de hipergammaglobulinemia E debutan con una mayor predisposición a las infecciones víricas y un patrón autosómico recesivo de herencia de la enfermedad. Estos pacientes pueden tener una mutación en *DOCK8* (gen dedicado a la citocinesia 8). Este diagnóstico debe considerarse en niños pequeños con eczema acentuado, alergia alimentaria e infecciones cutáneas víricas diseminadas.

Tabla 170.1 Manifestaciones clínicas de la dermatitis atópica

PRINCIPALES MANIFESTACIONES

- Prurito
- Eczema facial y en zonas extensoras en lactantes y niños
- Eczema flexural en adolescentes
- Dermatitis crónica o en recaídas
- Antecedente personal o familiar de enfermedad atópica

MANIFESTACIONES ASOCIADAS

- Xerosis
- Infecciones cutáneas (*Staphylococcus aureus*, estreptococo del grupo A, herpes simple, virus Coxsackie, virus varicela-zoster, virus contagioso, verrugas)
- Dermatitis inespecífica de las manos o los pies
- Ictiosis, hiperlinearidad palmar, queratosis pilar
- Eczema del pezón
- Dermografismo blanco y respuesta de blanqueo retardada
- Catarata subcapsular anterior, queratocono
- Elevación de concentración sérica de inmunoglobulina E
- Resultados positivos de las pruebas cutáneas de la alergia del tipo inmediato
- Edad temprana de comienzo
- Líneas de Dennie (pliegues infraorbitarios de Dennie-Morgan)
- Eritema o palidez faciales
- Curso influido por factores ambientales o emocionales



Fig. 170.1 Aspecto clínico típico y ubicaciones de la dermatitis atópica a diferentes edades. **Fila superior:** en los lactantes, la dermatitis atópica es generalmente aguda, con lesiones principalmente en la cara y las superficies de extensión de las extremidades. El tronco puede verse afectado, pero el área del pañal generalmente se salva. **Fila central:** a partir de los 1-2 años, se observan manifestaciones polimorfas con diferentes tipos de lesiones cutáneas, particularmente en los pliegues de flexión. **Fila inferior:** los adolescentes y los adultos a menudo presentan placas liquenificadas y excoriadas en las flexiones, muñecas, tobillos y párpados; en cabeza y cuello, están involucrados la parte superior del tronco, los hombros y el cuero cabelludo. Los adultos pueden tener solo eczema crónico de la mano o presentar lesiones similares al prurigo. (De Weidinger S, Novak N: Atopic dermatitis, Lancet 387:1111, 2016.)

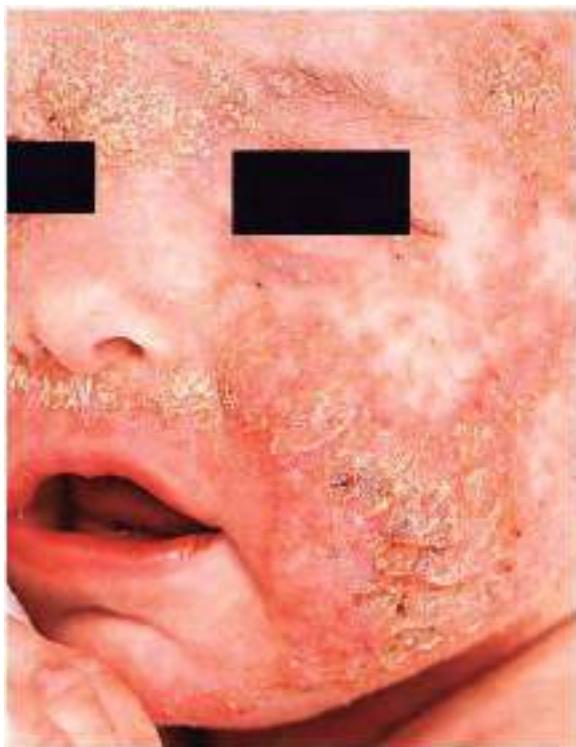


Fig. 170.2 Lesiones costrosas de la dermatitis atópica en la cara. (De Eichenfield LF, Friedan IJ, Esterly NB: Textbook of neonatal dermatology, Philadelphia, 2001, Saunders, p 242.)



Fig. 170.3 Liquenificación de la fosa poplítea por frotado continuo de la piel en la dermatitis atópica. (De Weston WL, Lane AT, Morelli JG: Color textbook of pediatric dermatology, ed 2, St. Louis, 1996, Mosby, p 33.)

Los adolescentes que debutan con una dermatitis eczematosa pero sin antecedentes de eczema en la infancia, alergia respiratoria ni antecedentes familiares de atopía pueden tener una **dermatitis de contacto** alérgica (v. cap. 674.1). Un alérgeno de contacto puede ser el problema de cualquier paciente cuya DA no responda a un tratamiento adecuado. Las sustancias químicas sensibilizantes, como los parabenos y la lanolina, pueden ser irritantes en los pacientes con DA y se encuentran con frecuencia como vehículos en los fármacos tópicos. La alergia de contacto tópica a los glucocorticoides se describe cada vez más en pacientes con dermatitis crónica que siguen tratamiento con corticoides tópicos. También se ha descrito una dermatitis eczematosa en la infección por el VIH, así como en diferentes infestaciones, como la sarna. Otros trastornos que pueden confundirse con la DA son la psoriasis, la ictiosis y la dermatitis seborreica.

Tabla 170.2 Diagnóstico diferencial de la dermatitis atópica

PRINCIPAL GRUPO DE EDAD AFECTADO	FRECUENCIA*	CARACTERÍSTICAS Y ASPECTOS CLÍNICOS	
OTROS TIPOS DE DERMATITIS			
Dermatitis seborreica	Lactantes	Común	Lesiones escamosas grasiadas de color rojo salmón, a menudo en el cuero cabelludo (tapa de la cuna) y el área del pañal; generalmente se presenta en las primeras 6 semanas de vida; normalmente desaparece en semanas
Dermatitis seborreica	Adultos	Común	Parches eritematosos con escamas amarillas, blancas o grisáceas en áreas seborreicas, particularmente el cuero cabelludo, centro de la cara y el tórax anterior
Dermatitis numular	Niños y adultos	Común	Parches escamosos en forma de moneda, principalmente en piernas y glúteos; por lo general no pica
Dermatitis irritativa de contacto	Niños y adultos	Común	Lesiones eczematosas agudas a crónicas, en su mayoría confinadas al sitio de exposición; el historial de irritantes aplicados localmente es un factor de riesgo; podría coexistir con AD
Dermatitis alérgica de contacto	Niños y adultos	Común	Erupción eczematosa con máxima expresión en sitios de exposición directa, pero puede extenderse; el historial de irritantes aplicados localmente es un factor de riesgo; podría coexistir con AD
Líquen simple crónico	Adultos	Infrecuente	Una o más placas líquenificadas, circunscritas y localizadas que se producen al rascarse o frotarse repetidamente debido a una picazón intensa
Eczema asteatósico	Adultos	Común	Parches de dermatitis escamosos y fisurados sobre la piel seca, con mayor frecuencia en la parte inferior de las piernas
ENFERMEDADES INFECCIOSAS DE LA PIEL			
Infección por dermatofitos	Niños y adultos	Común	Una o más placas escamosas demarcadas con claro central y borde enrojecido ligeramente elevado; picor variable
Impétigo	Niños	Común	Parches eritematosos demarcados con ampollas o costras de color amarillo miel
Sarna	Niños	Común [†]	Picor en surcos superficiales y pústulas en palmas y plantas de los pies, entre los dedos y en los genitales; podría producir cambios eczematosos secundarios
VIH	Niños y adultos	Infrecuente	Exantema de aspecto seborreico
INMUNODEFICIENCIAS CONGÉNITAS (v. tabla 170.3)			
<i>Trastornos de la queratinización</i>			
Ictiosis vulgar	Lactantes y adultos	Infrecuente	Piel seca con escamas finas, particularmente en la parte inferior del abdomen y las áreas de extensión; rugosidad de la piel perifolicular; hiperlinealidad palmar; la forma completa (es decir, 2 mutaciones <i>FLG</i>) es poco común; a menudo coexiste con AD
DEFICIENCIA NUTRICIONAL-TRASTORNOS METABÓLICOS			
Deficiencia de zinc (acrodermatitis enteropática)	Niños	Infrecuente	Parches y placas escamosas eritematosas, con mayor frecuencia alrededor de la boca y el ano; forma congénita rara acompañada de diarrea y alopecia
Deficiencia de biotina (deficiencia nutricional o de biotinidasa)	Lactantes	infrecuente	Dermatitis periorificial escamosa, alopecia, conjuntivitis, letargo, hipotonía
Pelagra (deficiencia de niacina)	Todas las edades	Infrecuente	Epidermis con costras escamosas, descamación, áreas expuestas al sol, diarrea
Kwashiorkor	Lactantes y niños	En función de la geografía	Dermatitis escamosa, extremidades hinchadas con parches pelados agrietados
Fenilcetonuria	Lactantes	Infrecuente	Erupción eczematosa, hipopigmentación, cabello rubio, retraso en el desarrollo
ENFERMEDAD NEOPLÁSICA			
Linfoma cutáneo de células T	Adultos	Infrecuente	Máculas y placas eritematosas de color rosado-marrón finas; pobemente sensible a los corticoides tópicos; picor variable (en las primeras etapas)
Histiocitosis de células Langerhans	Lactantes	Infrecuente	Dermatosis escamosa y purpúrica, hepatosplenomegalia, citopenias

*Común = aproximadamente 1 de 10 a 1 de 100; poco común = 1 de 100 a 1 de 1.000; raro = 1 de 1.000 a 1 de 10.000; muy raro = < 1 de 10.000.

[†]Especialmente en países en desarrollo.*FLG*, gen de la filagrina.

Tabla 170.3

Características de las inmunodeficiencias primarias asociadas con dermatitis eczematosa

ENFERMEDAD	GEN	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ANORMALIDADES DE LABORATORIO
SHIE-AD	STAT3	AD, menos común esporádico	Abscesos fríos Infecciones sinopulmonares recurrentes Candidiasis mucocutánea Facies gruesas Fracturas traumáticas mínimas Escoliosis Hiperextensibilidad articular Dientes primarios retenidos Tortuosidad o dilatación de la arteria coronaria Linfoma	IgE elevada (>2.000 IU/μl) Eosinofilia
Deficiencia de DOCK8	DOCK8	AR	Infecciones virales mucocutáneas graves Candidiasis mucocutánea Características atópicas (asma, alergias) Carcinoma de células escamosas Linfoma	IgE elevada Eosinofilia Con o sin IgM descendida
Deficiencia de PGM3	PGM3	AR	Anormalidades neurológicas Vasculitis leucocitoclástica Características atópicas (asma, alergias) Infecciones sinopulmonares Infecciones mucocutáneas virales	IgE elevada Eosinofilia
WAS	WASP	XLR	Hepatosplenomegalia Linfadenopatía Diátesis atópica Enfermedades autoinmunes (especialmente anemia hemolítica) Neoplasias linforreticulares	Trombocitopenia (<80.000/μl) Bajo volumen medio de plaquetas La eosinofilia es común Linfopenia IgM baja, IgG variable
SCID	Variable, depende del tipo	XLR y AR, las más comunes	Infecciones graves recurrentes Sin mejoría Diarrea persistente Candidiasis oral recalcitrante Síndrome de Omenn: linfadenopatía, hepatosplenomegalia, eritrodermia	Linfopenia común Patrones variables de subconjuntos de linfocitos reducidos (T, B, células asesinas naturales) Síndrome de Omenn: linfocitos altos, eosinofilia, IgE alta
IPEX	FOXP3	XLR	Diarrea severa (enteropatía autoinmune) Diversas endocrinopatías autoinmunes (especialmente diabetes mellitus, tiroiditis) Alergias a los alimentos	IgE elevada Eosinofilia Varios autoanticuerpos
Síndrome de Netherton	SPINK5	AR	Anormalidades del tallo capilar Eritrodermia Ictiosis <i>linearis circumflexa</i> Alergias a los alimentos Gastroenteritis recurrente Deshidratación hipernatrémica neonatal Infecciones respiratorias superiores e inferiores	IgE elevada Eosinofilia

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; DOCK8, gen del dedicador de la proteína citocinesis 8; IPEX, desregulación inmune, poliendocrinopatía, enteropatía, síndrome ligado al X; PGM3, fosfoglucomutasa 3; SCID, inmunodeficiencia combinada severa; SHIE-AD, síndrome de hiper IgE autosómico dominante; WAS, síndrome de Wiskott-Aldrich.

De Kliegman RM, Bordini BJ, editors: *Undiagnosed and Rare Diseases in Children* 64(1):41-42, 2017.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la DA requiere un abordaje sistemático multifactorial que incorpora la hidratación cutánea, el tratamiento antiinflamatorio tópico, la identificación y eliminación de factores favorecedores (tabla 170.4) y, si es necesario, un tratamiento sistémico. La evaluación de la gravedad también ayuda a dirigir el tratamiento (tabla 170.5).

Hidratación cutánea

Como los pacientes con DA tienen una alteración en la función de barrera cutánea debido a una reducción de las concentraciones filagrina de lípidos, acuden con una piel anormalmente seca o **xerosis**. Los hidratantes son el tratamiento de primera línea. Los baños o duchas tibias durante 15-20 minutos seguidos de la aplicación de un emoliente oclusivo para retener la humedad alivian a los pacientes. Pueden usarse pomadas hidrofilicas en diferentes grados de viscosidad, de acuerdo con la preferencia del paciente. Las pomadas oclusivas no se toleran bien a veces porque interfieren con la función de los conductos sudoríparos ecrinos y pueden inducir una folliculitis. En estos pacientes deben utilizarse sustancias menos oclusivas. Disponemos de varias «cremas hidratantes/barrera terapéuticas» que precisan receta (clásificadas como dispositivos médicos) y que contienen componentes como ceramidas

y metabolitos ácidos de la filagrina destinados a mejorar la función de la barrera cutánea. Existen muy pocos datos que demuestren su mejor eficacia que la de los emolientes estándar.

La hidratación mediante baños o vendajes húmedos favorece la penetración transepitelial de los glucocorticoides tópicos. Los vendajes también pueden servir como barreras eficaces frente al rascado persistente, lo que acelera la curación de las lesiones excoriadas. Los vendajes húmedos se recomiendan para áreas muy afectadas o con lesiones crónicas de dermatitis refractarias al cuidado de la piel. Es fundamental que el tratamiento con vendajes húmedos se siga de la aplicación tópica de emolientes para evitar la posible sequedad y fisuración de la piel debidas al tratamiento. El tratamiento con vendajes húmedos puede complicarse con la maceración e infección secundarias, por lo que el médico debe vigilarlos estrechamente.

Corticoides tópicos

Los corticoides tópicos son con frecuencia la piedra angular del tratamiento antiinflamatorio de las exacerbaciones agudas de la DA. A los pacientes se les debe instruir con atención sobre el uso de estos glucocorticoides para evitar sus posibles efectos adversos. Existen siete clases de glucocorticoides tópicos, que se ordenan de acuerdo con su potencial, determinado mediante

Tabla 170.4

Lista de factores agravantes y consejos para los pacientes con dermatitis atópica (DA)

Mantenga una temperatura fresca en el dormitorio y evite usar demasiados cubrecamas.

Aumente el uso de emolientes en climas fríos.

Evite la exposición a las llagas del herpes; visita urgente si la erupción es de aspecto inusual.

Ropa: evitar el contacto de la piel con fibras irritantes (lana, fibras textiles grandes).

No usar ropa ajustada ni demasiado caliente para evitar una sudoración excesiva.

Se están evaluando nuevas ropas no irritantes diseñadas para los niños con DA. Tabaco: evitar la exposición.

Vacunas: calendario normal en piel no afectada, incluidos los pacientes alérgicos al huevo (v. texto).

Exposición al sol: sin ninguna restricción específica.

Suele ser útil debido a la mejora de la barrera epidérmica.

Alentar vacaciones en altitudes altas o en la playa.

Ejercicio físico, deportes: sin restricciones.

Si el sudor induce reactivaciones de la DA, adaptación progresiva al ejercicio.

Ducha y emolientes después de la piscina.

Alérgenos alimentarios:

- Mantener la alimentación materna hasta los 4 meses si es posible.
- Considerar la evaluación para la introducción temprana de alérgenos (v. cap. 176).
- Dieta por lo demás normal, a no ser que el estudio alergológico haya demostrado la necesidad de excluir un alimento específico.

Aeroalérgenos de interior: Ácaros del polvo doméstico.

Ventilación adecuada de la casa; mantener las habitaciones bien aireadas incluso en invierno.

Evitar el entelado de las paredes.

Eliminar el polvo con una esponja húmeda.

Aspirar el suelo y el mobiliario con un filtro adecuado una vez a la semana.

Evitar muñecos de peluche en la cama (cuna), excepto los lavables.

Lavar la ropa de cama a una temperatura superior a los 55 °C cada 10 días.

Usar fundas de colchón y almohada fabricadas de Gore-Tex o material análogo.

Mascotas con pelo: aconsejar su evitación. Si se demuestra alergia, ser firme en las medidas de evitación, como la retirada de la mascota.

Polen: cerrar las ventanas durante la época de máxima floración con el tiempo seco y cálido y restringir, si es posible, las estancias en el exterior.

Las ventanas pueden estar abiertas por la noche y a primera hora de la mañana o durante el tiempo lluvioso.

Evitar la exposición a situaciones de riesgo (cortar el césped). Usar filtros de polen en el coche.

La ropa y las mascotas pueden transportar aeroalérgenos, incluidos polenés.

Adaptada de Darsow U, Wollenberg A, Simon D, et al: ETFAD/EADV Eczema Task Force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24:321, 2010.

Tabla 170.5

Clasificación de la gravedad clínica del eczema atópico

Limpio: piel normal, sin indicios de eczema atópico

Leve: zonas de piel seca, prurito infrecuente (con o sin zonas pequeñas de enrojecimiento)

Moderado: zonas de piel seca, prurito frecuente, enrojecimiento (con o sin excoriación y engrosamiento cutáneo localizado)

Grave: zonas generalizadas de piel seca, prurito incansante, enrojecimiento (con o sin excoriación y engrosamiento cutáneo extenso, hemorragias, secreción serosa, fisuración y alteración de la pigmentación)

De Lewis-Jones S, Mugglesstone MA; Guideline Development Group: Management of atopic eczema in children aged up to 12 years: summary of NICE guidance, *BMJ* 335:1263-1264, 2007.

Tabla 170.6

Algunos preparados de corticoides tópicos*

GRUPO 1

Propionato de clobetasol al 0,05% en pomada/crema
Dipropionato de betametasona al 0,05% en pomada/crema/gel
Fluocinolónida al 0,1% en crema

GRUPO 2

Furoato de mometasona al 0,1% en pomada
Halcinolónida al 0,1% en crema
Fluocinolónida al 0,05% en pomada/crema
Desoximetasona al 0,25% en pomada/crema
Dipropionato de betametasona al 0,05% en crema

GRUPO 3

Propionato de fluticasona al 0,005% en pomada
Halcinolónida al 0,1% en pomada
Valerato de betametasona al 0,1% en pomada

GRUPO 4

Furoato de mometasona al 0,1% en crema
Acetónido de triamcinolona al 0,1% en pomada/crema
Acetónido de fluocinolona al 0,025% en pomada

GRUPO 5

Acetónido de fluocinolona al 0,025% en crema
Valerato de hidrocortisona al 0,2% en pomada

GRUPO 6

Desónida al 0,5% en pomada/crema/loción
Dipropionato de alclometasona al 0,05% en pomada/crema

GRUPO 7

Hidrocortisona al 2,5%, 1% y 0,5% en pomada/crema/loción

*Se enumeran corticoides representativos desde el grupo 1 (superpotente) al 7 (el menos potente).

Adaptada de Stoughton RB: Vasoconstrictor assay-specific applications. En Malbachi HI, Surber C, editors: *Topical corticosteroids*, Basel, Switzerland, 1992, Karger, pp 42-53.

análisis de vasoconstricción (**tabla 170.6**). Debido a sus posibles efectos adversos, los glucocorticoides de potencia muy elevada no deben utilizarse en la cara ni en áreas intertriginosas, y solo durante períodos muy cortos en el tronco y las extremidades. Se pueden utilizar glucocorticoides de potencia ligera durante períodos más largos para tratar la DA crónica que afecta al tronco y las extremidades. Una vez conseguido el control de la DA con un régimen de corticoides tópicos, el control prolongado puede mantenerse con aplicaciones bisemanales de fluticasona o mometasona tópicas en las zonas que han curado, pero tienden a recidivar. Comparadas con las cremas, las pomadas tienen mayores posibilidades de ocluir la epidermis, lo que aumenta la absorción sistémica. Los efectos adversos de los corticoides tópicos pueden dividirse en locales y sistémicos, que se deben a la supresión del eje hipotálamo-hipofisí-suprarrenal. Los efectos adversos locales son la aparición de estrías y la atrofia cutánea. Los efectos adversos sistémicos se relacionan con la potencia de los corticoides tópicos, la zona de aplicación, el poder oclusor del preparado, el porcentaje de superficie corporal cubierta y la duración de su uso. El potencial de los corticoides tópicos potentes para provocar una supresión suprarrenal es mayor en los lactantes y niños pequeños con DA grave que requieren un tratamiento intensivo.

Inhibidores tópicos de la calcineurina

Los inhibidores tópicos no esteroideos de la calcineurina reducen la inflamación cutánea en la DA. La crema de pimecrolimús al 1% está indicada en la DA leve a moderada. La pomada de tacrolimús al 0,1% y al 0,03% está indicada para la DA moderada a grave. Ambas están aprobadas para el uso corto o prolongado intermitente de la DA en pacientes ≥ 2 años cuya enfermedad no responde o que no toleran otros tratamientos tradicionales, o en los que estos tratamientos no sean aconsejables por posibles riesgos. Otras circunstancias en las que los inhibidores tópicos de la calcineurina pueden ser mejores que los corticoides tópicos son el tratamiento de pacientes que responden mal a los esteroides tópicos, los pacientes con fobia a los esteroides y el tratamiento de la dermatitis de la cara y del cuello, donde suelen usarse corticoides tópicos de baja potencia e ineficaces debido al miedo de producir atrofia cutánea inducida por esteroides.

Inhibidor de la fosfodiesterasa

El crisaborole (Eucrisa) es un antiinflamatorio no esteroideo tópico inhibidor de la fosfodiesterasa-4 (PDE-4) aprobado e indicado para el tratamiento de DA leve a moderada en menores de 2 años. Podría ser utilizado como una alternativa a los corticoides tópicos o a los inhibidores de la calcineurina.

Preparados de alquitrán

Los preparados de alquitrán tienen efectos antipruriginosos y antiinflamatorios sobre la piel; sin embargo, sus efectos antiinflamatorios no suelen ser tan pronunciados como los de los glucocorticoides tópicos o los inhibidores de la calcineurina. Por tanto, los preparados tópicos de alquitrán no son la mejor elección para el manejo de la DA. Los champús a base de alquitrán pueden ser particularmente eficaces para la dermatitis del cuero cabelludo. Los efectos adversos asociados a estos preparados son la irritación cutánea, la foliculitis y la fotosensibilidad.

Antihistamínicos

Los antihistamínicos sistémicos actúan sobre todo bloqueando los receptores H₁ de la histamina en la dermis, lo que reduce el prurito inducido por la histamina. Esta es solo uno de los muchos mediadores que pueden inducir prurito en la piel y, por tanto, los pacientes obtienen un beneficio mínimo del tratamiento antihistamínico. Como el prurito suele empeorar por las noches, los antihistamínicos sedantes (hidroxizina, difenhidramina) pueden tener ventajas por sus efectos inductores del sueño cuando se usan antes de irse a la cama. El clorhidrato de doxepina tiene efectos antidepresivos tricíclicos y bloqueantes de los receptores H₁ y H₂. En casos de prurito nocturno intenso puede ser adecuado utilizar a corto plazo un sedante nocturno para permitir el reposo adecuado. Los estudios de los nuevos antihistamínicos no sedantes han demostrado resultados variables en la eficacia del control del prurito en la DA, aunque todavía pueden ser útiles en un pequeño subgrupo de pacientes con DA y urticaria concomitante. Para los niños, la melatonina podría ser efectiva para mejorar el sueño puesto que su producción es deficiente en la DA.

Corticoides sistémicos

Los corticoides sistémicos raramente están indicados en el tratamiento de la DA crónica. La mejoría clínica espectacular que puede producirse con los corticoides sistémicos se asocia con frecuencia a un rebote de la DA tras la suspensión del tratamiento. Pueden ser adecuados ciclos cortos de corticoides en una exacerbación aguda de la DA mientras se instituyen otras medidas terapéuticas en paralelo. Si se administra un ciclo corto de corticoides orales, para tratar una exacerbación del asma, es importante reducir la dosis poco a poco y comenzar un cuidado de la piel intensivo, en particular con corticoides tópicos y baños frecuentes, seguido de la aplicación de emolientes o corticoides tópicos proactivos, para evitar el rebote de la DA.

Ciclosporina

La ciclosporina es un inmunosupresor potente que actúa sobre todo en los linfocitos T al suprimir la transcripción de los genes de las citocinas y ha sido demostrada su eficacia en el control de la DA grave. La ciclosporina forma un complejo con una proteína intracelular, la ciclofilina, y este complejo inhibe a su vez a la calcineurina, una fosfatasa necesaria para la activación del NFAT (factor nuclear de los linfocitos T activados), un factor de transcripción necesario para transcribir los genes de las citocinas. La ciclosporina (5 mg/kg/día) durante un período corto o largo (1 año) ha resultado beneficioso en niños con DA refractaria. Los posibles efectos adversos son la alteración renal y la hipertensión.

Dupilumab

Es un anticuerpo monoclonal que se une a la subunidad α del receptor de IL-4; el dupilumab (Dupixent) inhibe la señalización de IL-4 e IL-13, citocinas asociadas con la DA. En adultos con DA moderada a grave no controlada por la terapia tópica estándar, el dupilumab reduce el prurito y mejora la limpieza de la piel.

Antimetabolitos

El mofetilo de micofenolato es un inhibidor de la biosíntesis de la purina usado en forma de inmunodepresor en el trasplante de órganos que se ha utilizado en el tratamiento de la DA refractaria. Junto a la inmunodepresión, con su uso se han descrito la retinitis por herpes simple y la supresión medular relacionada con la dosis. Hay que señalar que no todos los pacientes mejoran con este tratamiento. Por tanto, micofenolato de mofetilo debe suspenderse si el paciente no responde en 4-8 semanas.

El metotrexato es un antimetabolito con efectos inhibidores potentes sobre la síntesis de citocinas inflamatorias y la quimiotaxis celular. El metotrexato se

ha usado en pacientes con DA recalcitrante. En la DA, las dosis se administran con mayor frecuencia que la semanal utilizada para la psoriasis.

La azatioprina es un análogo de las purinas con efectos antiinflamatorios y antiproliferativos que se ha usado en la DA grave. La mielosupresión es un efecto adverso significativo, y las concentraciones de tiopurina metiltransferasa pueden identificar a los sujetos con riesgo de padecerla.

Antes de que se utilice cualquiera de estos fármacos, los pacientes deben remitirse a un especialista en DA que esté familiarizado con el tratamiento de la DA grave para sopesar los beneficios relativos de los tratamientos alternativos.

Fototerapia

La luz solar natural es a menudo beneficiosa para los pacientes con DA, mientras no provoque quemaduras ni sudoración excesiva. Son eficaces muchas modalidades de fototerapia como: ultravioleta A-1, ultravioleta B, ultravioleta de banda estrecha y psoraleno más ultravioleta A. La fototerapia se reserva generalmente para pacientes en los que fracasaron los tratamientos estándar. Suelen ser necesarios tratamientos de mantenimiento para que la fototerapia sea eficaz. Sus efectos adversos a corto plazo son el eritema, el dolor cutáneo, el prurito y la pigmentación. Entre los efectos adversos a largo plazo está la predisposición a las neoplasias cutáneas malignas.

Tratamientos de eficacia no demostrada

Otros tratamientos que pueden considerarse en los pacientes con DA refractaria.

Interferón γ

Al interferón γ (IFN-γ) se le conoce por suprimir la función de los linfocitos Th2. Varios estudios, como uno multicéntrico, con doble simulación y controlado con placebo, y varios abiertos, han demostrado que el tratamiento con IFN-γ recombinante humano mejora la DA. La reducción de la gravedad clínica de la DA se correlaciona con la capacidad del IFN-γ de reducir las cifras de eosinófilos totales circulantes. Los síntomas gripales son efectos adversos frecuentes durante el ciclo de tratamiento.

Omalizumab

El tratamiento de los pacientes que tienen una DA grave y cifras elevadas de IgE sérica con anti-IgE monoclonal puede considerarse en aquéllos con reactivaciones de DA inducidas por alérgenos. Sin embargo, no existen estudios controlados con placebo y con doble simulación sobre el uso del omalizumab. La mayoría de los artículos han sido estudios de casos y muestran respuestas irregulares a la anti-IgE.

Inmunoterapia con alérgeno

Al contrario que su aceptación en el tratamiento de la rinitis alérgica y el asma extrínseca, la inmunoterapia con aeroalérgenos en el tratamiento de la DA es discutido. Hay artículos de exacerbaciones y mejora de la enfermedad. Los estudios indican que la inmunoterapia específica en los pacientes con DA sensibilizados a los alérgenos del polvo doméstico muestran una mejora de la gravedad de la enfermedad cutánea, así como una reducción en el uso de corticoides tópicos.

Probióticos

La administración perinatal de la cepa probiótica GG de *Lactobacillus rhamnosus* ha reducido la incidencia de DA en niños de riesgo durante los primeros dos años de vida. La respuesta al tratamiento ha sido más pronunciada en los pacientes con pruebas cutáneas intraepidérmicas positivas y valores de IgE elevados. Otros estudios no mostraron ningún beneficio.

Fitoterapia china

Varios estudios clínicos controlados con placebo han señalado que los pacientes con DA grave pueden beneficiarse del tratamiento tradicional con fitoterapia china. Los pacientes mostraron una reducción significativa de la enfermedad cutánea y del prurito. La respuesta beneficiosa a la fitoterapia china es a menudo temporal, y la eficacia puede desaparecer a pesar de continuar el tratamiento. La posibilidad de provocar un efecto tóxico hepático, efectos adversos cardíacos o reacciones idiosincrásicas sigue siendo un tema preocupante. Los ingredientes específicos de las plantas tampoco se han aclarado, y se ha visto que algunos preparados están contaminados con corticoides. En este momento, la fitoterapia china para la DA se considera en fase de investigación.

Vitamina D

La DA grave se acompaña a menudo de una deficiencia de vitamina D. La vitamina D aumenta la función barrera de la piel, reduce las necesidades

de corticoides para controlar la inflamación y aumenta la función antimicrobiana de la piel. Varios estudios clínicos pequeños indican que la vitamina D puede incrementar la expresión de péptidos antimicrobianos en la piel y reducir la gravedad de la enfermedad cutánea, en especial en los pacientes con una vitamina D basal baja durante el invierno cuando es frecuente la exacerbación de la DA. Los pacientes con DA podrían mejorar con complementos de vitamina D, en particular si se detecta que tienen niveles bajos.

EVITACIÓN DE FACTORES DESENCADENANTES

Es esencial identificar y eliminar los factores desencadenantes de DA, tanto durante el período de síntomas agudos como de forma continua, para evitar las recidivas (v. tabla 170.4).

Irritantes

Los pacientes con DA tienen un umbral bajo de respuesta frente a los irritantes que pueden desencadenar un ciclo de prurito-rascado. Los desencadenantes comunes son los jabones o detergentes, las sustancias químicas, el humo, la ropa abrasiva y las temperaturas y humedades extremas. Los pacientes con DA deben usar jabones con mínimo efecto desengrasante y un pH neutro. La ropa nueva debe lavarse antes de utilizarla para reducir los niveles de formaldehído y otras sustancias químicas añadidas. El detergente residual de la ropa puede desencadenar el ciclo de prurito-rascado; utilizar jabones líquidos en lugar de en polvo y añadir un segundo ciclo de aclarado facilitará la eliminación del detergente.

Debe intentarse que los niños con DA tengan una actividad lo más normal posible. Ciertos deportes, como la natación, pueden tolerarse mejor que otros que llevan sudoración intensa, contacto físico o ropa y equipo pesados. El cloro debe aclararse inmediatamente después de salir del agua y ha de lubricarse la piel. Aunque la luz ultravioleta puede ser beneficiosa para algunos pacientes con DA, deben utilizarse cremas solares con alto factor de protección para evitar quemaduras.

Alimentos

Alrededor del 40% de los lactantes y niños pequeños con DA de moderada a intensa tiene alergia alimentaria asociada (v. cap. 176). Esta, en los pacientes con DA, puede inducir una dermatitis eczematosa en algunos y reacciones urticariales, urticaria de contacto, sibilancias o congestión nasal en otros. La mayor gravedad de los síntomas de DA y la menor edad de los pacientes se relaciona directamente con la presencia de alergia a alimentos. La eliminación de los alérgenos alimentarios mejora los síntomas de forma significativa, pero requiere mucha educación porque la mayoría de los alérgenos frecuentes (el huevo, la leche, el trigo, la soja) contaminan muchos alimentos y, por tanto, son difíciles de evitar.

Se pueden identificar posibles alérgenos recogiendo una anamnesis cuidadosa y realizando pruebas cutáneas intraepidérmicas selectivas o pruebas sanguíneas de laboratorio en busca de IgE específica frente al alérgeno. Las pruebas cutáneas o sanguíneas negativas respecto de la presencia de IgE específica frente a alérgenos tienen un alto valor predictivo para excluir

alérgenos sospechosos. Las pruebas cutáneas o de laboratorio positivas frente a alimentos no se relacionan a menudo con los síntomas clínicos y deben confirmarse con provocaciones controladas con alimentos y dietas de eliminación. Las dietas de eliminación amplias, que en algunos casos pueden provocar deficiencias nutricionales, raramente son necesarias. Incluso con múltiples pruebas cutáneas positivas, la mayoría de los pacientes reacciona con menos de tres alimentos en las pruebas de provocación controladas.

Aeroalérgenos

En los niños mayores, la exacerbación de la DA puede producirse tras la exposición intranasal o epicutánea a aeroalérgenos como los hongos, los epitelios de animales, el polen de gramíneas o el de ambrosía. La evitación de los aeroalérgenos, sobre todo de los ácaros del polvo, puede mejorar los síntomas de la DA. En los pacientes alérgicos a los ácaros del polvo, las medidas de evitación son el uso de fundas a prueba de ácaros sobre las almohadas, los colchones y los somieres; el lavado de la ropa de cama con agua caliente todas las semanas; la retirada de las alfombras del dormitorio, y la reducción de la humedad en el interior con aire acondicionado.

Infecciones

Los pacientes con DA tienen una mayor tendencia a las infecciones cutáneas, bacterianas, víricas y micóticas. Los antibióticos antiestafilococicos son muy útiles para tratar a los pacientes que tienen una intensa colonización o están infectados por *Staphylococcus aureus*. La eritromicina y la azitromicina suelen ser beneficiosas para pacientes que no están colonizados por cepas de *S. aureus* resistentes; para *S. aureus* resistentes a macrólidos se recomienda una cefalosporina de primera generación (cefalexina). La mupirocina tópica es útil para tratar lesiones impetiginizadas localizadas, con clindamicina sistémica o trimetoprim/sulfametoaxazol para poder tratar la infección si hay *S. aureus* resistente a meticilina (SARM). La inflamación de la piel mediada por citocinas contribuye a la colonización por *S. aureus*. Este hallazgo indica la importancia de combinar tratamientos antiinflamatorios eficaces con antibióticos en el tratamiento de los pacientes con DA de moderada a grave con el fin de evitar ciclos repetidos de antibióticos, lo que puede dar lugar a la aparición de cepas de *S. aureus* resistentes a estos. Pueden considerarse los baños de lejía diluida (media taza de lejía en 150 l de agua) dos veces a la semana para reducir la colonización por *S. aureus*. En un ensayo con asignación aleatoria, el grupo que recibió los baños de lejía más mupirocina intranasal (5 días/mes) tuvo una gravedad significativamente inferior de la DA en los meses 1 y 3 que el que recibió placebo. Los pacientes se aclaran después del baño. Los baños en lejía podrían no solo reducir la cantidad de *S. aureus* de la piel, sino tener también efectos antiinflamatorios.

El virus del herpes simple (VHS) puede provocar una dermatitis recidivante y, en ocasiones, se diagnostica erróneamente como una infección por *S. aureus* (Fig. 170.4). La presencia de lesiones erosivas, en sacabocados, vesículas o lesiones cutáneas infectadas que no respondan a los antibióticos orales indica una infección por el VHS, que puede diagnosticarse mediante un frotis de Tzanck teñido con Giemsa de células obtenidas de la base de la vesícula o mediante una reacción en cadena de la polimerasa o cultivo del virus. En la sospecha de infección deben suspenderse temporalmente



Fig. 170.4 Infección por eczema herpético en un paciente con dermatitis atópica. Numerosas vesículas perforadas y erosiones que afectan la cara (A) y las extremidades (B). (De Papulosquamous eruptions. En Cohen BA, editor: Pediatric dermatology, Philadelphia, 2013, Saunders, p 68-103.)

los corticoides tópicos. Los informes de diseminaciones peligrosas para la vida de las infecciones por el VHS en pacientes con DA que padecen una enfermedad generalizada obligan a un tratamiento antivírico. Las personas con DA también son proclives al **eczema de la vacuna**, que tiene un aspecto similar al eczema herpético y que antes seguía a la vacunación de la viruela (virus de la vacuna). Las verrugas cutáneas, el virus Coxsakie y el mohuso contagioso son infecciones víricas adicionales que afectan a los niños con DA.

Las infecciones por dermatofitos también pueden contribuir a las exacerbaciones de la DA. Los pacientes con DA tienen una mayor prevalencia de infecciones micóticas por *Trichophyton rubrum* que los controles no atópicos. Ha habido un particular interés en el papel de *Malassezia furfur* (antes conocida como *Pityrosporum ovale*) en la DA porque se trata de una levadura lipofílica presente con frecuencia en las áreas seborreicas de la piel. Se ha encontrado IgE frente a *M. furfur* en pacientes con dermatitis en la cabeza y el cuello, y se ha observado una reducción de la gravedad de la DA tras un tratamiento con antimicóticos.

COMPLICACIONES

Los pacientes con una afectación cutánea extensa pueden sufrir una **dermatitis exfoliativa**. Se asocia a enrojecimiento generalizado, descamación, erupción de vesículas, costras, efectos tóxicos sistémicos, linfadenopatía y fiebre, y suele estar causada por una superinfección (p. ej., por *S. aureus* productor de toxinas o por el VHS) o un tratamiento inadecuado. En algunos casos, la retirada de los glucocorticoides sistémicos utilizados para controlar una DA grave precipita una eritrodermia exfoliativa.

La dermatitis del párpado y la blefaritis crónica pueden provocar un trastorno visual por una cicatrización corneal. La **queratoconjuntivitis atópica** suele ser bilateral y puede provocar síntomas incapacitantes, como el prurito, la quemazón, el lagrimeo y la secreción copiosa de moco. La conjuntivitis primaveral se asocia a la hipertrofia papilar o «empedrado» de la conjuntiva palpebral superior. Suele aparecer en pacientes jóvenes y tiene una incidencia estacional acentuada, con exacerbación en la primavera. El **queratocono** es una deformidad cónea de la córnea que se cree que es debida al frotado crónico de los ojos en los pacientes con DA. Las cataratas pueden ser una manifestación primaria de la DA o del uso extenso de glucocorticoides sistémicos o tópicos, sobre todo alrededor de los ojos.

PRONÓSTICO

La DA tiende a ser más grave y persistente en los niños pequeños, en particular si tienen mutaciones nulas en los genes de la filagrina. Los períodos de remisión aparecen con más frecuencia a medida que el paciente se hace mayor. Se ha descrito la resolución espontánea de la DA tras los 5 años de edad en el 40-60% de los pacientes afectados durante la lactancia, sobre todo si su enfermedad es leve. Los estudios anteriores indicaron que alrededor del 84% de los niños superaba su DA en la adolescencia; sin embargo, estudios más recientes han publicado que la DA desaparece en el 20% de los niños seguidos desde la lactancia hasta la adolescencia y que pierde gravedad en el 65% de los casos. De los adolescentes tratados por dermatitis leve >50% puede experimentar recaídas en la fase de adulto, a menudo con dermatitis en las manos, especialmente si las actividades diarias requieren mojarse las manos de forma repetida. Los factores predictivos de un mal pronóstico de DA son: la DA generalizada en la infancia; la no presencia de mutaciones en *FLG*; la rinitis y el asma alérgicas concomitantes; los antecedentes familiares de DA en los progenitores o hermanos; la edad de comienzo temprana; el ser hijo único; y el tener concentraciones séricas muy altas de IgE.

PREVENCIÓN

La lactancia materna puede ser beneficiosa. Los probióticos y los prebióticos podrían reducir también la gravedad de la DA, pero este método no se ha demostrado. Si a un lactante con DA se le diagnostica alergia alimentaria, la madre podría tener que eliminar el alérgeno alimentario implicado de su dieta. Para lactantes con eczema grave se recomienda la introducción de forma segura del cacahuete a los 4-6 meses, una vez se toleren otros sólidos, tras haber consultado previamente con el pediatra y/o alergólogo por una prueba de alergia. Este planteamiento podría prevenir la alergia al cacahuete (v. cap. 176) La identificación y la eliminación de los factores desencadenantes como parte del tratamiento de la DA son también la piedra angular de la prevención de las recidivas, así como del tratamiento a largo plazo de la DA.

El tratamiento emoliente aplicado a todo el cuerpo durante estos primeros meses puede reforzar la barrera cutánea y reducir el riesgo de eczema.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 171

Alergia a los insectos

Julie Wang y Scott H. Sicherer

Las respuestas alérgicas a las picaduras o, con menor frecuencia, a las mordeduras varían desde reacciones cutáneas localizadas hasta la anafilaxia sistémica. Las **reacciones alérgicas** causadas por la inhalación de partículas aéreas procedentes de los insectos provocan los síntomas respiratorios agudos y crónicos de la rinitis, la conjuntivitis y el asma estacionales o perennes.

ETIOLOGÍA

La mayoría de las reacciones a insectos que muerden y pican como las inducidas por avispas, mosquitos, moscas y pulgas se limitan a una lesión primaria en la zona de la mordedura o la picadura y no representan una respuesta alérgica. En ocasiones las picaduras o mordeduras de insectos inducen reacciones locales pronunciadas o reacciones sistémicas que pueden basarse en reacciones de hipersensibilidad inmediatas o tardías. Las respuestas a alergias sistémicas a los insectos se atribuyen normalmente a respuestas mediadas por la IgE, y se deben casi principalmente a picaduras de insectos venenosos del orden **Hymenoptera** y más raramente a garrapatas, arañas, escorpiones y *Triatoma* (chinchorro). Los miembros del orden Hymenoptera son los ápidos (abeja de la miel, abejorro), los vespídos (chaqueta amarilla, avispa común, avispón) y los formíidos (hormiga roja y recolectora) (fig. 171.1). Entre los insectos con alas que pican, las avispas chaqueta amarilla son las más notorias porque son agresivas, se ocultan en el suelo y persisten cerca de las actividades humanas en las que hay comida. Los avispones anidan en los árboles, mientras que las avispas comunes construyen panales en zonas oscuras, como los porches, y ambas especies son agresivas si son molestadas. Las abejas son menos agresivas y anidan en huecos de árboles, al contrario que las picaduras de otros himenópteros voladores, las picaduras de las abejas casi siempre dejan un agujón con barbas y el saco de veneno.

En Estados Unidos cada vez se encuentran más hormigas rojas o negras en zonas del sudeste, donde viven en enormes montículos de tierra. Cuando son molestadas, las hormigas atacan en gran número, se anclan a sí mismas a la piel por la mandíbula y pican múltiples veces siguiendo un patrón circular. En la zona de la picadura se forman pseudopústulas estériles. Las reacciones sistémicas a insectos picadores se producen en el 0,4-0,8% de los niños y en el 3% de los adultos, y son responsables de aproximadamente 40 muertes al año en Estados Unidos.

Aunque las reacciones a las mordeduras de insectos son frecuentes, es infrecuente observar reacciones mediadas por la IgE y la anafilaxia es rara. La picadura de *Triatoma* (redúvido) produce una placa eritematosa que es indolora. Las picaduras de mosquito dan lugar generalmente a reacciones locales que son pruriginosas. Las reacciones locales extensas a las picaduras de mosquito pueden ocurrir en algunos niños pequeños; se conocen como **skeeter syndrome** («síndrome del mosquito») y, a menudo, se diagnostica erróneamente como celulitis. Las especies de tábanos (tábanos, ciervos voladores), que habitualmente se encuentran en zonas rurales y suburbanas, son moscas grandes que inducen picaduras dolorosas.

Las respuestas alérgicas mediadas por el anticuerpo IgE a las partículas aerotransportadas que llevan emanaciones de insectos contribuyen a los síntomas estacionales y perennes que afectan a las vías respiratorias inferior y superior. La alergia estacional se atribuye a exposiciones a diversos insectos, en particular insectos acuáticos como el frígano y los mosquitos pequeños (*midge*), o la mosca del lago, en el momento en que las larvas y las moscas adultas pasan al aire. La **alergia perenne** se atribuye a la sensibilización a insectos como las cucarachas y la mariquita de Dios, así como a los ácaros del polvo doméstico, que tienen una relación filogenética con las arañas en lugar de con los insectos y ocho patas en lugar de seis.

PATOGENIA

Los venenos de los himenópteros contienen numerosos componentes con actividad tóxica y farmacológica, y con potencial alergénico. Estos constituyentes son sustancias vasoactivas, histamina, acetilcolina y cininas; enzimas como la fosfolipasa y la hialuronidasa; apamina; melitina; y ácido fórmico. La mayoría de los pacientes que experimentan reacciones sistémicas tras las picaduras de himenópteros tienen una sensibilidad mediada por la IgE a la sustancia antigenética del veneno. Algunos alérgenos de venenos son homólogos entre miembros del orden de los himenópteros; otros son específicos de familia. Existe una importante reactividad cruzada entre los

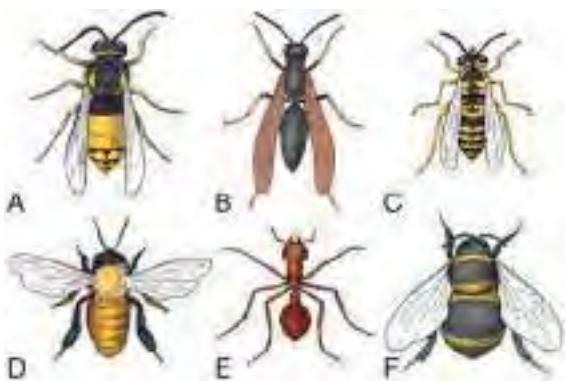


Fig. 171.1 Himenópteros venenosos representativos. **A**, Avispón (*Vespa maculata*). **B**, Avispa (*Chlorion ichneumonea*). **C**, Chaqueta amarilla (*Vespula maculiflora*). **D**, Abeja melífera (*Apis mellifera*). **E**, Hormiga de fuego (*Solenopsis invicta*). **F**, Abejorro (*Bombus species*). (De Erickson TB, Marquez A: Arthropod envenomation and parasitism. En Auerbach PS, Cushing TA, Harris NS [eds.]: Auerbach's wilderness medicine, ed 7, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig 41-1, p. 937.)

venenos de véspidos, pero estas alergias son diferentes de las alergias al veneno de las abejas.

Es probable que las respuestas cutáneas localizadas a los insectos picadores se deban sobre todo a materiales vasoactivos o irritantes derivados de la saliva del insecto y, raramente, a respuestas asociadas a la IgE. También se han descrito reacciones sistémicas mediadas por IgE a proteínas salivales de insectos picadores como los mosquitos, pero son infrecuentes.

Existen proteínas derivadas de insectos que pueden aerotransportarse e inducir respuestas respiratorias mediadas por IgE, lo que provoca alergias a aeroalérgenos. El alérgeno primario en los fríganos es una proteína tipo hemocianina y en las moscas acuáticas es un derivado de la hemoglobina. Los alérgenos que más se han estudiado son los de las cucarachas y derivan de su saliva, secreciones, material fecal y restos de las cubiertas cutáneas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las reacciones clínicas a los insectos venenosos se clasifican en locales, locales extensas, cutáneas generalizadas, sistémicas, tóxicas y tardías/retardadas. Las **reacciones locales** simples provocan una tumefacción limitada y dolor que generalmente dura <24 horas. Las **reacciones locales extensas** aparecen horas o días después, dan lugar a una tumefacción en áreas amplias (>10 cm) contiguas a la zona de la picadura y pueden durar días. Las **reacciones cutáneas generalizadas** suelen progresar en pocos minutos y consisten en síntomas cutáneos como la urticaria, el angioedema y el prurito más allá de la zona de la picadura. Las **reacciones sistémicas** son idénticas a la anafilaxia provocada por otros desencadenantes y pueden comprender los síntomas de urticaria generalizada, edema laringeo, broncoespasmo e hipertensión. Las picaduras simultáneas de un gran número de insectos pueden provocar **reacciones tóxicas** con fiebre, malestar, vómitos y náuseas debido a las propiedades bioquímicas del veneno en grandes dosis. Pueden aparecer la enfermedad del suero, el síndrome nefrótico, la vasculitis, la neuritis o las encefalopatías como **reacciones tardías/retardadas** a insectos picadores.

Las reacciones clínicas a los venenos de los insectos suelen ser urticariales, pero pueden ser papuladas o vesiculadas. La **urticaria papulada** que afecta a las extremidades inferiores en los niños suele deberse a múltiples picaduras. En ocasiones, los pacientes presentan extensas reacciones locales. Las respuestas alérgicas de fase inmediata y tardía asociadas a los anticuerpos IgE frente a las picaduras de los mosquitos parecen a veces una celulitis.

La alergia a aeroalérgenos causada por insectos provoca una enfermedad clínica similar a la inducida por otros aeroalérgenos de polenes o ácaros del polvo. Dependiendo de la sensibilidad individual y la exposición, las reacciones pueden provocar rinitis, conjuntivitis o asma perennes o estacionales.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la alergia por insectos que muerden y pican en general es evidente por la anamnesis, los síntomas típicos y las observaciones físicas. El diagnóstico de la alergia a los himenópteros se apoya en parte en la identificación de la IgE específica frente al veneno mediante pruebas intraepidérmicas (*prick test*) o pruebas de laboratorio. Las principales razones para realizar las pruebas son confirmar la reactividad cuando se está considerando inmunoterapia con veneno (ITV) o cuando es clínicamente necesario para constatar la hipersensibilidad al veneno como causa de la reacción. Disponemos de

venenos de los cinco himenópteros (abeja, avispa chaqueta amarilla, avispón, avispón de cara blanca y avispa común), así como de la hormiga saltadora australiana y de extractos de cuerpo entero de hormiga roja para las pruebas cutáneas. Aunque estas pruebas se consideran la modalidad más sensible para detectar IgE específica contra el veneno, se recomienda una evaluación adicional con un análisis de laboratorio de la IgE específica sérica frente al veneno si los resultados de las pruebas cutáneas son negativos en presencia de una anamnesis convincente. Las pruebas de laboratorio presentan una incidencia del 20% de falsos positivos y falsos negativos, de forma que no es adecuado excluir la hipersensibilidad al veneno solo en función de esta prueba. Si los resultados de la prueba intraepidérmica inicial y de las de laboratorio son negativos en el contexto de una anamnesis convincente de una reacción grave, se recomienda repetirlas antes de concluir que la alergia es improbable. Las pruebas cutáneas suelen ser precisas en la semana siguiente a la reacción a la picadura, pero en ocasiones se observa un periodo refractario que aconseja volver a hacer pruebas 4-6 semanas después de la negatividad inicial de los resultados de las mismas.

Un nivel de **triptasa basal** elevado está asociado con reacciones más graves a picaduras venenosas. Por tanto, hay que medir la triptasa sérica basal si hay una historia de reacción grave a una picadura, reacción de hipotensión, falta de urticaria en una reacción sistémica por picadura o IgE negativa para el veneno en un paciente que tiene historia de reacción sistémica a picaduras. Hasta el 40% de los pacientes con pruebas cutáneas positivas puede no experimentar ninguna anafilaxia ante una provocación con picadura, de manera que las pruebas sin una anamnesis apropiada pueden llevar a error.

El diagnóstico de la alergia a los aeroalérgenos de los insectos puede ser evidente por los síntomas. Un síntoma respiratorio crónico debido a una exposición prolongada, como puede ocurrir en la alergia a las cucarachas, es un escenario más difícil de identificar por la anamnesis. Se usan pruebas intraepidérmicas o inmunoanálisis en busca de IgE específica frente al insecto para confirmar la alergia a los aeroalérgenos de este. En el caso de una posible alergia a la cucaracha en pacientes con asma persistente y exposición conocida a este insecto se aconseja especialmente realizar pruebas de alergia.

TRATAMIENTO

En las reacciones cutáneas locales causadas por mordeduras y picaduras de insectos es adecuado el tratamiento con compresas frías, medicamentos tópicos para aliviar el prurito y, en ocasiones, los antihistamínicos sistémicos y los analgésicos orales. El insecto debe retirarse pronto raspando con precaución y sin apretar el saco de veneno, porque hacerlo así podría inyectar más cantidad de este. Las zonas de picadura no suelen infectarse, posiblemente debido a las acciones antibacterianas de los constituyentes del veneno. Las vesículas que dejan las picaduras de la hormiga roja que están abiertas por el raspado deben limpiarse para evitar una infección secundaria.

Las **reacciones anafilácticas** tras una picadura de himenóptero se tratan igual que la anafilaxia por cualquier causa; el fármaco elegido es la epinefrina. El tratamiento complementario consta de antihistamínicos, corticoides, líquidos intravenosos, oxígeno y el traslado al servicio de urgencias. (v. cap. 174). Debe considerarse la remisión a un alergólogo-inmunólogo de los pacientes que han experimentado una reacción cutánea generalizada o sistémica a una picadura de insecto, que necesitan educación sobre la evitación y el tratamiento urgente, que pueden ser candidatos para la ITV o que tienen trastornos que pueden complicar el tratamiento de la anafilaxia (p. ej., uso de β-bloqueantes).

Inmunoterapia con veneno

La ITV de himenópteros reduce de forma muy eficaz (95-97%) el riesgo de **anafilaxia grave**. La selección de pacientes para la ITV depende de varios factores (tabla 171.1). Las personas de cualquier edad con reacciones locales no tienen un mayor riesgo de reacciones sistémicas graves ante una picadura posterior y tampoco son candidatas para la ITV. El riesgo de reacción sistémica en los que han experimentado una gran reacción local es aproximadamente del 7%; no suelen recomendarse pruebas para la ITV y se considera opcional la receta de epinefrina autoinyectable, aunque no suele ser necesaria. Cada vez hay más pruebas de que la ITV puede reducir el tamaño y la duración de las reacciones locales extensas y, por tanto, que puede considerarse en los casos con reacciones locales frecuentes o irremediablemente extensas. *Aquellos que experimentan reacciones sistémicas graves, como puede ser la afectación de vía respiratoria o hipotensión, y que tienen IgE específica contra los alérgenos del veneno deben recibir inmunoterapia.* La inmunoterapia contra himenópteros alados no suele requerirse cuando la picadura ha causado una urticaria o angioedema generalizados porque el riesgo de reacción sistémica tras una picadura posterior es aproximadamente del 10% y la opción de se dé una reacción más severa es <3%. El tratamiento con ITV debe ser valorado si se presentan cofactores de alto riesgo, como

Tabla 171.1

Indicaciones de la inmunoterapia con veneno (ITV) contra himenópteros alados

SÍNTOMAS	PRUEBA CUTÁNEA/PRUEBA DE LABORATORIO	RIESGO DE REACCIÓN SISTÉMICA SI NO SE TRATA*	ITV RECOMENDADA
Reacción local grande	No suele estar indicada	~7%	No suele estar indicada
Reacción cutánea generalizada	No suele estar indicada	10%	No suele estar indicada
Reacción sistémica	Resultado positivo	Niño: 40% Adulto: 30-60%	Sí
	Resultado negativo	—	No suele estar indicada

*Los riesgos disminuyen generalmente tras los 10 años.

comorbilidades cardiovasculares o el uso de fármacos específicos para el sistema cardiovascular (p. ej., IECA, β -bloqueantes), elevados niveles de triptasa basal o alta probabilidad de picaduras en el futuro. La ITV no suele estar indicada si no hay pruebas de la presencia de IgE frente al veneno.

La incidencia de efectos adversos en el tratamiento no es trivial en los adultos, ya que el 50% experimenta reacciones locales extensas y alrededor del 10% reacciones sistémicas. La incidencia de reacciones sistémicas locales es mucho menor en los niños. Los pacientes tratados con veneno de abeja tienen un riesgo más alto de reacciones sistémicas a la ITV que aquellos que reciben el tratamiento con veneno de avispa. Las personas con trastornos mastocíticos tienen un riesgo mayor de anafilaxia grave y de reacciones sistémicas más frecuentes con la ITV; así, algunos expertos recomiendan medir los niveles triptasa basal para un correcto asesoramiento.

Se desconoce cuánto debe durar la inmunoterapia con el veneno de himenópteros. En general, se recomienda un tratamiento que dure entre 3-5 años, porque >80% de los adultos que han recibido 5 años de tratamiento tolera provocaciones con picaduras sin reacciones sistémicas durante los 5-10 años posteriores a la finalización del tratamiento. Las respuestas a largo plazo al tratamiento son incluso mejores en los niños. El seguimiento durante una media de 18 años de niños con reacciones de moderadas a graves a picaduras de insectos que recibieron ITV durante 3-5 años y volvieron a ser picados mostró una frecuencia de reacciones de solo el 5%; los niños no tratados experimentaron una frecuencia de reacciones del 32%. Aunque la duración del tratamiento con ITV puede individualizarse, está claro que un número significativo de niños sin tratar conserva su alergia. Puede considerarse el tratamiento de por vida o alargarlo en aquellos que han tenido una anafilaxia potencialmente mortal con picaduras de insectos, los que tienen alergia a las abejas y aquellos con exposiciones profesionales a Hymenoptera. La ITV permanente debe considerarse también en aquellos pacientes con trastornos mastocíticos, ya que muestran un índice más alto de ineficacia de la ITV y recidivan cuando se interrumpe la ITV.

Se sabe poco sobre la evolución natural de la hipersensibilidad a la hormiga roja y sobre la eficacia de la inmunoterapia en este tipo de alergia. Los criterios para comenzar la inmunoterapia son similares a los de las hipersensibilidades a otros himenópteros, pero se considera con más fuerza tratar con ITV a pacientes que presenten únicamente reacciones cutáneas sistémicas. Solo se han comercializado extractos de cuerpo entero para las pruebas cutáneas diagnósticas y la inmunoterapia.

Alergia a aeroalérgenos

Los síntomas de la alergia a aeroalérgenos de insectos se tratan como otras causas de rinitis (v. cap. 168), conjuntivitis (v. cap. 172) y asma (v. cap. 169), estacionales o perennes.

PREVENCIÓN

Es fundamental **evitar** las mordeduras y las picaduras. Para reducir el riesgo de picadura, las personas sensibles deben conocer si hay nidos cerca del domicilio, que tendrán que ser eliminados por profesionales; llevar guantes cuando practiquen jardinería y pantalones largos y zapatos con calcetines cuando caminen en campo abierto o donde haya hierba; y deben evitar o ser cuidadosos cuando coman o beban en el exterior. Los repelentes de insectos habituales no protegen frente a los himenópteros.

Las personas que presenten un alto riesgo de reacciones severas a picaduras de himenópteros deben tener a su disposición epinefrina autoinyectable. En personas de alto riesgo se incluye a aquellas que presenten una historia de reacciones graves, estén en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueantes β -adrenérgicos. Los adultos que tengan a su cargo niños alérgicos y otros pacientes que puedan autotratarse deben recibir instrucciones acerca de las indicaciones y técnicas de administración de este fármaco. Se debe prestar especial atención en

tener un plan de actuación urgente con los niños que se encuentren en centros de día, colegios o campamentos. Las personas con riesgo de anafilaxia secundaria a picaduras de insectos deben portar una pulsera de identificación donde se indiquen sus alergias.

La mejor forma de controlar la alergia a aeroalérgenos es evitar a los insectos. Esto es especialmente difícil, por ejemplo, en aquellas personas que viven en edificios con múltiples apartamentos donde la erradicación de las cucarachas podría ser problemática. La inmunoterapia para los ácaros domésticos es eficaz y debe considerarse junto a las medidas para evitar los insectos. Por el contrario, los datos son limitados en lo que respecta a la eficacia de la inmunoterapia con extractos de cucaracha.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 172

Alergias oculares

Christine B. Cho, Mark Boguniewicz
y Scott H. Sicherer

El **ojo** es un blanco común de los trastornos alérgicos por su marcada vascularización y su contacto directo con alérgenos en el ambiente. La **conjuntiva** es el tejido del ojo externo más activo desde el punto de vista inmunitario. La alergia ocular puede aparecer como una enfermedad de órgano diana aislada o, a menudo, junto con la alergia nasal. Los síntomas oculares pueden afectar de forma significativa a la calidad de vida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen pocas entidades definidas que constituyan la enfermedad ocular alérgica, todas ellas con una afectación bilateral. La sensibilización es necesaria para todas ellas excepto para la conjuntivitis papilar gigante. La queratoconjuntivitis primaveral y la atópica pueden amenazar la visión. (v. cap. 652)

Conjuntivitis alérgica

La conjuntivitis alérgica es la respuesta de hipersensibilidad más frecuente del ojo y afecta al 25% de la población general y al 30% de los niños con atopía. Se debe a la exposición directa de la mucosa del ojo a los alérgenos ambientales. Los pacientes se quejan de prurito ocular variable en vez de dolor, con aumento del lagrimeo. Los signos clínicos son una inyección conjuntival bilateral con congestión vascular que puede progresar a una quemosis, o tumefacción conjuntival, y lagrimeo (fig. 172.1). La conjuntivitis alérgica puede ser estacional o, con menos frecuencia, perenne. La **conjuntivitis alérgica estacional** suele asociarse a la rinitis alérgica (v. cap. 168) y debeverse a polenes. Los principales grupos de polenes en las zonas templadas son los de árboles (desde finales del invierno a principios de la primavera), las gramíneas (desde finales de la primavera a principios del verano) y las malezas (desde finales del verano a principios del otoño), pero las estaciones pueden variar mucho en diferentes partes de Estados Unidos. Las esporas de los hongos también pueden provocar síntomas de alergia estacional, sobre todo en el verano y el otoño. Los síntomas de alergia estacional pueden agravarse por la exposición coincidente a alérgenos perennes. La **conjuntivitis alérgica perenne** se debe a alérgenos como epitelios de animales o ácaros del polvo presentes a lo largo del año. Los síntomas suelen ser menos intensos que los de la conjuntivitis alérgica estacional. Debido a que los polenes y los hongos del suelo pueden estar presentes de forma intermitente según la



Fig. 172.1 Conjuntivitis alérgica. La flecha indica la zona de quemosis en la conjuntivitis. (De Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burks AW, et al, editores: Middleton's allergy principles & practice, ed 8, vol 1, St Louis, Mosby/Elsevier, 2014, p 619.)



Fig. 172.2 Queratoconjuntivitis primaveral. Se observan las papilas en empedrado y la secreción viscosa en la cara interna (conjuntiva tarsal) del párpado superior. (De Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burks AW, et al, editores: Middleton's allergy principles & practice, ed 8, vol 1, St Louis, Mosby/Elsevier, 2014, p 627.)

estación, y la exposición a alérgenos como los animales con pelo puede ser perenne, se ha propuesto la clasificación de intermitente (síntomas presentes <4 días/semana o durante <4 semanas) y persistente (síntomas presentes >4 días a la semana o durante >4 semanas).

Queratoconjuntivitis primaveral

La queratoconjuntivitis primaveral es una inflamación crónica bilateral de la conjuntiva tarsal superior que se produce en su forma límbica o palpebral. Puede amenazar la visión si hay afectación corneal. Aunque no está mediada por la IgE, es más frecuente en niños con alergia estacional, asma o dermatitis atópica. La conjuntivitis primaveral afecta a los varones dos veces más que a las niñas y es más común en las personas descendientes de asiáticos y africanos. Afecta sobre todo a niños en zonas templadas, con exacerbaciones en primavera y verano, aunque puede ocurrir a lo largo de todo el año. Sus síntomas son el prurito ocular intenso exacerbado por la exposición a los irritantes, la luz o la sudoración. Además, los pacientes pueden quejarse de fotofobia intensa, sensación de cuerpo extraño y lagrimo. Aparecen papillas gigantes, sobre todo en la mucosa tarsal superior, que suelen describirse como un «empedrado» (fig. 172.2). Otros signos son una secreción filamentosa o espesa y escasa, puntos amarillos o blanquecinos transitorios en el limbo (puntos de Trantas) y úlceras conjuntivales (puntos de Horner), úlceras corneales en forma de «escudo» y líneas de Dennie (pliegues de Dennie-Morgan), que son pliegues cutáneos simétricos prominentes que se extienden en forma de arco desde el canto interno por debajo y paralelos al borde del párpado inferior. Los niños con queratoconjuntivitis primaveral tienen párpados más largos y mensurables, que pueden representar una reacción a la inflamación ocular.

Queratoconjuntivitis atópica

La queratoconjuntivitis atópica es una enfermedad ocular inflamatoria crónica que suele afectar a la conjuntiva tarsal inferior. Puede amenazar la visión si hay afectación corneal. Casi todos los pacientes tienen dermatitis atópica y un número significativo padece asma. Es infrecuente que aparezca antes del final de la adolescencia. Los síntomas son el prurito ocular bilateral intenso, la quemazón, la fotofobia y el lagrimo con una secreción mucoide; son mucho más intensos que en la conjuntivitis alérgica y persisten durante todo el año. La conjuntiva bulbar está inyectada y quemótica; puede haber cataratas. También pueden aparecer puntos de Trantas o papillas gigantes. El eczema palpebral puede extenderse a la piel periorbitaria y a las mejillas, con eritema y descamación gruesa y seca. La blefaritis estafilocócica secundaria es común debido a la induración o maceración del párpado.

El frotamiento crónico de los ojos asociado con la queratoconjuntivitis primaveral y atópica puede provocar **queratocono**, una ectasia corneal en forma de cono no inflamatoria. Esto puede conducir a adelgazamiento y perforación corneal.

Conjuntivitis papilar gigante

La conjuntivitis papilar gigante se ha ligado a la exposición crónica a cuerpos extraños, como las lentes de contacto, tanto duras como blandas, las prótesis oculares y las suturas. Los síntomas y signos son el prurito ocular bilateral ligero, el lagrimo, una sensación de cuerpo extraño y las molestias oculares

excesivas con secreción mucoide ligera junto a un exudado blanco o transparente al despertarse, que puede volverse espeso y filante. Pueden aparecer puntos de Trantas, infiltración límbica, hiperemia de la conjuntiva bulbar y edema.

Alergia de contacto

La alergia de contacto suele afectar a los párpados, pero también puede afectar a la conjuntiva. Cada vez se reconoce con más frecuencia asociada a una mayor exposición a medicamentos tópicos, soluciones de lentes de contacto y conservantes.

DIAGNÓSTICO

La conjuntivitis no alérgica puede ser vírica, bacteriana o por clamidias. Es habitualmente unilateral, pero puede ser bilateral con la aparición inicial de los síntomas en un ojo (v. cap. 644). Los síntomas son la quemazón o el escozor en vez del prurito y a menudo con sensación de cuerpo extraño. La secreción ocular puede ser acuosa, mucoide o purulenta. Pueden imitar una alergia ocular la obstrucción del conducto nasolagrimal, el cuerpo extraño, la blefaroconjuntivitis, el ojo seco, la uveítis y los traumatismos.

TRATAMIENTO

El **principal tratamiento** de la alergia ocular comprende la evitación de los alérgenos, las compresas frías y la lubricación. Los **regímenes terapéuticos secundarios** son los antihistamínicos tópicos u orales y, si es necesario, los descongestionantes tópicos, los estabilizadores del mastocito y los antiinflamatorios (tabla 172.1). Los fármacos con actividad dual antihistamínica y bloqueante de los mastocitos constituyen el tratamiento más ventajoso en la conjuntivitis alérgica, con una acción rápida de alivio de los síntomas y de modificación de la enfermedad. Los niños se quejan a menudo de escozor y quemazón al administrárseles los preparados oftálmicos tópicos y suelen preferir los antihistamínicos orales para la conjuntivitis alérgica. Es importante no contaminar los medicamentos oculares permitiendo que la punta del aplicador contacte con el ojo o el párpado. El uso de medicamentos enfriados puede reducir parte de las molestias asociadas a su utilización. Los descongestionantes tópicos actúan como vasoconstrictores reduciendo el eritema, la congestión vascular y el edema palpebral, pero no disminuyen la respuesta alérgica. Los efectos adversos a los vasoconstrictores tópicos son la quemazón o el escozor y la hiperemia conjuntival o conjuntivitis de rebote medicamentosa tras su administración crónica. El uso combinado de los antihistamínicos y los vasoconstrictores es más eficaz que su uso por separado. El uso de corticoides tópicos para la rinoconjuntivitis alérgica reduce los síntomas oculares, probablemente a través de un reflejo nasoocular.

El **tratamiento terciario** de la alergia ocular comprende los corticoides tópicos o, rara vez, los orales, y debe realizarse de acuerdo con un oftalmólogo. La administración local de corticoides tópicos puede asociarse con mayor presión intraocular, infecciones víricas y formación de cataratas. Los oftalmólogos usan otros medicamentos inmunomoduladores, como el tacrolimus tópico o la ciclosporina tópica como fármacos ahorradores de esteroides. La inmunoterapia con alérgeno puede ser muy eficaz en la

Tabla 172.1

Medicamentos tópicos oftálmicos para la conjuntivitis alérgica

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN Y POSOLOGÍA	PRECAUCIONES Y EFECTOS ADVERSOS
Clorhidrato de azelastina al 0,05%	Antihistamínico Niños ≥3 años: 1 gota cada 12 horas	No indicado para el tratamiento de la irritación relacionada con las lentes de contacto; las lentes de contacto blandas pueden absorber el conservante. Esperar al menos 10 minutos después de su administración antes de colocarse las lentes de contacto blandas
Difumarato de emedastina al 0,05%	Antihistamínico Niños ≥3 años: 1 gota cada 6 horas	No deben ponerse lentes de contacto blandas si el ojo está rojo. Esperar al menos 10 minutos después de su administración antes de colocarse las lentes de contacto blandas
Clorhidrato de levocabastina al 0,05%	Antihistamínico Niños ≥12 años: 1 gota cada 6-12 h hasta 2 semanas	No usar en pacientes que lleven lentes de contacto blandas durante el tratamiento
Maleato de feniramina al 0,3%	Antihistamínico/vasoconstrictor	Evitar el uso prolongado (>3-4 días) para evitar los síntomas de rebote. No usar con lentes de contacto
Clorhidrato de nafazolina al 0,025%	Niños >6 años: 1-2 gotas cada 6 horas	
Cromoglicato sódico al 4%	Estabilizador del mastocito Niños >4 años: 1-2 gotas cada 4-6 horas	Puede usarse para tratar la conjuntivitis papilar gigante y la queratitis primaveral. No se usa con lentes de contacto
Lodoxamida trometamina al 0,1%	Estabilizador del mastocito Niños ≥2 años: 1-2 gotas cada 6 horas hasta 3 meses	Puede usarse para tratar la queratoconjuntivitis primaveral. No se usa en pacientes que lleven lentes de contacto blandas durante el tratamiento
Nedocromilo sódico al 2%	Estabilizador del mastocito Niños ≥3 años: 1-2 gotas cada 12 horas	Evitar llevar lentes de contacto mientras se muestren signos y síntomas de conjuntivitis alérgica
Pemirolast de potasio al 0,1%	Estabilizador del mastocito Niños >3 años: 1-2 gotas cada 6 horas	No indicado para el tratamiento de la irritación de las lentes de contacto; las lentes de contacto blandas pueden absorber el conservante. Esperar al menos 10 minutos después de su administración antes de colocarse las lentes de contacto
Clorhidrato de epinastina al 0,05%	Antihistamínico/estabilizador del mastocito Niños ≥3 años: 1 gota cada 12 horas	Hay que retirar las lentes de contacto antes de utilizarlo. Esperar al menos 15 minutos después de su administración antes de colocarse las lentes de contacto blandas. No indicado para el tratamiento de la irritación de las lentes de contacto
Fumarato de ketotifeno al 0,025%	Antihistamínico/estabilizador del mastocito Niños ≥3 años: 1 gota cada 8-12 horas	No indicado para el tratamiento de la irritación de las lentes de contacto; las lentes de contacto blandas pueden absorber el conservante. Esperar al menos 10 minutos después de su administración antes de colocarse las lentes de contacto blandas
Clorhidrato de olopatadina al 0,1%, 0,2%, 0,7%	Antihistamínico/estabilizador del mastocito Niños ≥3 años: 1 gota dos veces al día (separadas 8 h) Niños ≥2 años: 1 gota al día	No indicado para el tratamiento de la irritación de las lentes de contacto; las lentes de contacto blandas pueden absorber el conservante. Esperar al menos 10 minutos después de su administración antes de colocarse las lentes de contacto blandas
Alcaftadina al 0,25%	Antihistamínico/estabilizador del mastocito Niños >2 años: 1 gota cada 8-12 horas	Hay que quitar las lentes de contacto antes de la aplicación y pueden volver a colocarse 10 minutos después. No es adecuado para el tratamiento de la irritación por lentes de contacto
Besilato de bepotastina al 1,5%	Antihistamínico/estabilizador del mastocito Niños >2 años: 1 gota cada 8-12 horas	Hay que quitar las lentes de contacto antes de la aplicación y pueden volver a colocarse 10 minutos después. No es adecuado para el tratamiento de la irritación por lentes de contacto
Ketorolaco trometamina al 0,5%	AINE Niños ≥3 años: 1 gota cada 6 horas	Evitar en caso de sensibilidad a ácido acetilsalicílico o AINE. Use el producto ocular con precaución en los pacientes con intervenciones quirúrgicas complicadas, desnervación corneal o defectos epiteliales, enfermedades de la superficie ocular (p. ej., síndrome del ojo seco), intervenciones quirúrgicas oculares repetidas en un período corto, diabetes mellitus o artritis reumatoide; estos pacientes pueden estar en riesgo de sufrir acontecimientos corneales adversos que pueden poner la visión en peligro. No utilizar mientras se lleven lentes de contacto
Suspensión de fluorometolona al 0,1% y al 0,25% y en pomada al 0,1%	Corticoide fluorado Niños ≥2 años: 1 gota en el saco conjuntival del (de los) ojo(s) afectado(s) 2 o 4 veces al día. Durante las primeras 24-48 horas puede incrementarse la dosis a 1 gota cada 4 horas. Pomada (aproximadamente 1,3 cm de longitud) en el saco conjuntival del (de los) ojo(s) afectado(s) 1-3 veces al día. Puede aplicarse cada 4 horas durante las primeras 24-48 horas del tratamiento	Si no se produce una mejoría después de 2 días hay que reevaluar al paciente. El paciente debe retirar las lentes de contacto blandas antes de la administración (contiene cloruro de benzalconio) y retrasar la colocación de las lentes durante ≥15 minutos después de la administración. Observación minuciosa por si aparecen glaucoma o cataratas

AINE, antiinflamatorio no esteroideo.

conjuntivitis alérgica perenne y estacional, especialmente cuando se asocia a rinitis. Puede reducir la necesidad de medicamentos tópicos u orales para controlar los síntomas de la alergia.

Debido a que la queratoconjuntivitis primaveral y la atópica pueden asociarse a problemas visuales, si se sospechan estos diagnósticos, hay que referir al paciente a un oftalmólogo. Los síntomas que nos indican que debemos derivar a un oftalmólogo incluyen ojo rojo unilateral con dolor, fotofobia, cambios en la visión, ojos secos refractarios o anomalías corneales.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 173

Urticaria (habones) y angioedema

Amy P. Stallings, Stephen C. Dreskin,
Michael M. Frank y Scott H. Sicherer

La urticaria y el angioedema afectan al 20% de las personas en algún momento de su vida. Los episodios de habones que duran <6 semanas se consideran agudos, mientras que los que ocurren la mayor parte de los días de la semana durante >6 semanas se consideran crónicos. La distinción es importante porque las causas y el mecanismo de la urticaria y los enfoques terapéuticos difieren en cada caso.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La urticaria y el angioedema agudos se deben a menudo a una reacción alérgica mediada por IgE (tabla 173.1). Esta forma de urticaria es un proceso limitado que se produce cuando un alérgeno activa los mastocitos de la piel. Las causas frecuentes de urticaria aguda generalizada son los alimentos, los fármacos (sobre todo los antibióticos) y los venenos de insectos. Si un alérgeno (látex, epitelio de animales) atraviesa la piel a nivel local, a menudo pueden aparecer habones en la zona de exposición. La urticaria aguda también puede deberse a una estimulación no mediada por IgE de los mastocitos causada por los medios de contraste radiológicos, los virus (incluidos el de la hepatitis B y el de Epstein Barr), los opiáceos y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). El diagnóstico de la **urticaria crónica** se establece cuando las lesiones ocurren la mayoría de los días de la semana durante >6 semanas y no es una urticaria física ni una aguda recidivante por una exposición repetida a una sustancia específica (tablas 173.2 y 173.3). En aproximadamente la mitad de los casos, la urticaria crónica se acompaña de angioedema. Raramente aparece el angioedema sin urticaria. El angioedema sin urticaria suele ser el resultado de la alergia, pero el angioedema recidivante sugiere otros diagnósticos.

El **habón** característico es una roncha elevada, pruriginosa y eritematosa que palidece a la presión, es transitoria y se resuelve sin lesiones residuales, a menos que se haya rascado intensamente la zona. Por el contrario, la urticaria asociada a las reacciones de la enfermedad del suero, al lupus eritematoso sistémico (LES) o a otras vasculitis en las que una biopsia cutánea revela una vasculitis microvascular, tiene a menudo características clínicas distinguibles. Las lesiones que producen más sensación de ardor que de picazón, duran >24 horas, no palidecen, forman una ampolla, se curan con una cicatriz o se asocian a hemorragias dentro de la piel (púrpura) indican una vasculitis urticarial. Los aspectos atípicos de los habones o los síntomas asociados deben hacernos plantear la posibilidad de que la urticaria o el angioedema sean manifestaciones de una enfermedad sistémica (Tabla 173.4).

URTICARIAS FÍSICAS

La urticaria y el angioedema inducidos por estímulos físicos comparten la propiedad de ser producidos por estímulos ambientales, como un cambio de temperatura o un estímulo directo de la piel como la presión, el roce, la vibración o la luz (v. tabla 173.2)

Trastornos que dependen del frío

La urticaria por frío se caracteriza por el desarrollo rápido de prurito, eritema y urticaria/angioedema localizados tras la exposición a un estímulo frío. La exposición de todo el cuerpo, como la que se produce nadando en agua fría, puede provocar una liberación masiva de mediadores vasoactivos y dar lugar

Tabla 173.1 Etiología de la urticaria aguda

Alimentos	Huevo, leche, trigo, cacahuetes, frutos secos, soja, marisco, pescado, (desgranulación directa del mastocito)
Medicamentos	Sospechar de todos los medicamentos, incluso de los que no precisan receta u homeopáticos
Picaduras de insectos	Himenópteros (abeja melífera, chaqueta amarilla, avispa, avispa, hormiga de fuego), insectos picadores (urticaria papulosa)
Infecciones	Bacterianas (faringitis estreptocócica, <i>Mycoplasma</i> , sinusitis); víricas (hepatitis, mononucleosis [virus de Epstein-Barr], virus Coxsackie A y B); parasitarias (<i>Ascaris</i> , <i>Ancylostoma</i> , <i>Echinococcus</i> , <i>Fasciola</i> , <i>Filaria</i> , <i>Schistosoma</i> , <i>Strongyloides</i> , <i>Toxocara</i> , <i>Trichinella</i>); micóticas (dermatofitos, <i>Candida</i>)
Alergia de contacto	Látex, polen, saliva de animales, ortigas, orugas procesionarias
Reacciones transfusionales	Administración de sangre, hemoderivados o inmunoglobulinas intravenosas

De Lasley MV, Kennedy MS, Altman LC: Urticaria and angioedema. En Altman LC, Becker JW, Williams PV, editors: *Allergy in primary care*, Philadelphia, 2000, Saunders, p 232.

a una hipotensión, pérdida del conocimiento e incluso a la muerte si no se trata a tiempo. El diagnóstico se confirma mediante pruebas de provocación en busca de una *reacción al frío isomórfica* colocando un cubito de hielo en la piel del paciente durante 5 minutos. En los pacientes con urticaria por frío aparece una lesión urticarial en unos 10 minutos tras retirar el cubito de hielo y volver a calentarse la piel enfriada. La urticaria por frío se asocia a la presencia de **crioproteínas**, como las aglutininas, las crioglobulinas, el criofibrinógeno y el anticuerpo de Donath-Landsteiner que se ve en la sífilis secundaria (hemoglobinuria paroxística fría). En pacientes con crioglobulinas asociadas, las proteínas aisladas parecen transferir la sensibilidad al frío y activar la cascada del complemento al incubarlas en el laboratorio con plasma normal. El término **urticaria por frío idiopática** generalmente se aplica a pacientes sin proteínas plasmáticas circulantes anormales, como las crioglobulinas. La urticaria por frío también se ha descrito tras infecciones víricas. Esta urticaria debe distinguirse del **síndrome autoinflamatorio familiar por frío** (v. «Diagnóstico» más adelante) (tabla 173.5; v. también tabla 173.3 y cap. 188).

Urticaria colinérgica

La urticaria colinérgica se caracteriza por pequeños habones en forma de puntos rodeados de un eritema pruriginoso prominente asociados al ejercicio, las duchas calientes y la sudoración. Cuando el paciente se enfria, la erupción suele desaparecer en 30-60 minutos. En ocasiones se observan síntomas de un estímulo colinérgico más generalizado, como el lagrimeo, las sibilancias, la salivación y el síncope. Estos síntomas están mediados por fibras nerviosas colinérgicas que inervan la musculatura a través de neuronas parasimpáticas y las glándulas sudoríparas a través de fibras colinérgicas que viajan con los nervios simpáticos. La elevación de los valores de histamina plasmática va paralela al comienzo de la urticaria desencadenada por los cambios de la temperatura corporal.

Dermografismo

La capacidad de escribir sobre la piel, dermatografismo (o *urticaria facticia*), puede aparecer como un hecho aislado o puede ir acompañada de urticaria crónica u otras urticarias físicas. Se diagnostica observando la piel tras rozarla con un depresor lingual. En estos pacientes se produce una respuesta lineal secundaria a la vasoconstricción refleja seguida de prurito, eritema y una reacción eritematosa lineal.

Urticaria y angioedema inducidos por presión

La urticaria inducida por presión difiere de la mayoría de los tipos de urticaria o angioedema en que los síntomas pueden aparecer a las 4-6 horas después de aplicar la presión. El trastorno presenta manifestaciones clínicas heterogéneas. Algunos pacientes pueden quejarse de tumefacción, con o sin prurito, secundaria a la presión con piel de aspecto normal (es decir, sin urticaria), por lo que el término *angioedema* es más adecuado. Otras lesiones

Tabla 173.2 Etiología de la urticaria crónica

Idiopáticas/ autoinmunitarias	Aproximadamente el 30% de los casos de urticaria crónica son urticarias físicas y el 60-70% son idiopáticos. De los casos idiopáticos aproximadamente el 35-40% tienen autoanticuerpos frente a la IgE o el FcεRI (cadena α del receptor para la IgE de afinidad alta) (urticaria crónica autoinmunitaria)
Físicas	Dermografismo Urticaria colinérgica Urticaria por frío (v. tabla 173.5) Urticaria por presión retardada Urticaria solar Urticaria vibratoria Urticaria por agua
Enfermedades autoinmunitarias	Lupus eritematoso sistémico Artritis idiopática juvenil Enfermedades tiroideas (Graves, Hashimoto) Enfermedad celíaca Enfermedad inflamatoria intestinal Vasculitis leucocitoclástica
Síndromes autoinflamatorios/ fiebre periódica	V. tablas 173.3 y 173.5
Neoplásicas	Linfoma Mastocitosis Leucemia
Angioedema	Angioedema hereditario (deficiencia autosómica dominante del inhibidor de la porción esterasa del C1) Angioedema adquirido Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

De Lasley MV, Kennedy MS, Altman LC: Urticaria and angioedema. En Altman LC, Becker JW, Williams PV, editors: *Allergy in primary care*, Philadelphia, 2000, Saunders, p 234.

son sobre todo urticariales y pueden asociarse o no a una tumefacción significativa. Cuando hay urticaria se ve una lesión cutánea infiltrativa caracterizada por un infiltrado perivascular de células mononucleares y un edema dérmico similar al que se observa en la urticaria idiopática crónica. Los síntomas aparecen en las zonas de presión de la ropa; la tumefacción del pie es común después de caminar y puede haber una tumefacción prominente en la nalga después de haber permanecido varias horas sentado. Este trastorno puede coexistir con la urticaria idiopática crónica o aparecer por separado. El diagnóstico se confirma mediante pruebas de provocación aplicando una presión perpendicular a la piel. Esto suele hacerse con un cabestrillo unido a un peso de 4,5 kg que se coloca sobre el brazo del paciente durante 20 minutos.

Urticaria solar

La urticaria solar es un trastorno raro en el que se produce una urticaria minutos después de exponerse directamente al sol. Primero suele aparecer el prurito, en aproximadamente 30 segundos, seguido de edema limitado a las áreas expuestas a la luz y rodeado de una zona eritematosa prominente. La lesión suele desaparecer 1-3 horas después de interrumpir la exposición solar. Cuando se exponen grandes áreas del cuerpo pueden aparecer síntomas sistémicos, como la hipotensión y las sibilancias. La urticaria solar se ha clasificado en seis tipos, según la longitud de onda de luz que induce las lesiones cutáneas y la capacidad o incapacidad de transferir de forma pasiva el trastorno con IgE sérica. La **protoporfiria eritropoyética**, un raro error congénito del metabolismo, puede confundirse con la urticaria solar por la aparición de prurito y quemazón en la piel expuesta inmediatamente después de haber estado al sol. En la protoporfiria eritropoyética pueden verse hematíes fluorescentes irradiados con luz ultravioleta y en la orina se encuentran protoporfirinas.

Urticaria por agua

Los pacientes con urticaria por agua presentan pequeños habones tras el contacto con el agua, sin importar su temperatura y, por tanto, son distinguibles de los pacientes con urticaria por frío o urticaria colinérgica. La presencia de la urticaria por agua se comprueba aplicando directamente compresas con agua. De forma poco frecuente, la clorina o vestigios de otros contaminantes podrían ser los responsables de esta reacción.

URTICARIA Y ANGIOEDEMA CRÓNICO IDIOPÁTICO

La urticaria y angioedema crónico idiopático, una enfermedad frecuente de origen desconocido, se asocia a menudo a unas pruebas complementarias normales y ningún signo de enfermedad sistémica. No parece que la urticaria crónica sea el resultado de una reacción alérgica. Difiere de las reacciones cutáneas inducidas por alérgenos y de las urticarias físicas en que los estudios histológicos revelan un infiltrado celular predominante alrededor de las pequeñas vérulas. El estudio de la piel muestra habones infiltrantes con bordes elevados palpables y con un tamaño o forma a veces variable pero generalmente redondeados.

La biopsia de la lesión típica revela un infiltrado mononuclear perivascular no necrosante. Pueden producirse diversos procesos histopatológicos en la piel y manifestarse en forma de urticaria. Los pacientes con **hipocomplementemia y vasculitis cutánea** pueden presentar urticaria o angioedema. La biopsia de estas lesiones en los pacientes con urticaria, artralgias, mialgias y una velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada, como manifestaciones de una venulitis necrosante, puede revelar una necrosis fibrinoide con un infiltrado predominantemente neutrófilo. Sin embargo, las lesiones urticariales pueden ser indistinguibles de las que se ven en los casos más típicos no vasculíticos.

La urticaria crónica se asocia cada vez más a la presencia de anticuerpos antitiroideos. Los pacientes afectados suelen tener anticuerpos frente a la tiroglobulina o el antígeno derivado del microsoma (peroxidasa), incluso aunque sean eutiroideos. La incidencia de aumento de anticuerpos antitiroideos en los pacientes con urticaria crónica es aproximadamente del 12% comparada con la del 3-6% de la población general. Aunque algunos pacientes muestran una reducción clínica de la urticaria tras un tratamiento restitutivo tiroideo, otros no mejoran con él. No está clara la función de los autoanticuerpos tiroideos en la urticaria crónica. Su presencia puede reflejar una tendencia del paciente a producir autoanticuerpos, pero que no desempeñan ninguna función directa en la urticaria crónica. El 35-40% de los pacientes con urticaria crónica tiene un resultado positivo en la **prueba cutánea autógena**: si se inyecta suero de estos pacientes por vía intradérmica en la piel, se observa una reacción significativa de habón y eritema. Estos pacientes presentan con frecuencia anticuerpos IgG activadores del complemento dirigidos contra la subunidad α del receptor para la IgE que pueden entrecruzar estos receptores (subunidad α) y desgranular a los mastocitos y a los basófilos. Un 5-10% adicional de urticarias crónicas tiene anticuerpos anti-IgE en vez de anticuerpos contra los receptores de la IgE.

Diagnóstico

El diagnóstico de la urticaria aguda y crónica es sobre todo clínico y exige que el médico sea consciente de las diferentes formas de urticaria.

La **urticaria** consiste en habones elevados, eritematosos, transitorios y pruriginosos que pueden hacerse tensos y dolorosos. Las lesiones pueden unirse y formar lesiones polimórficas, serpiginosas o anulares (figs. 173.1 y 173.2). Cada lesión suele durar de 20 minutos a 3 horas y raramente más de 24 horas. Las lesiones desaparecen a menudo y vuelven a aparecer. El **angioedema** afecta a los tejidos subcutáneos profundos en lugares como los párpados, los labios, los genitales, el dorso de las manos o los pies o la pared del tubo digestivo.

Los fármacos y los alimentos son las causas más comunes de urticaria aguda. En niños, también las infecciones virales causan frecuentemente urticaria. Las pruebas cutáneas de la alergia a los alimentos pueden ser útiles para descartar causas de urticaria aguda, especialmente cuando están apoyadas por la anamnesis. La participación del alimento causal puede demostrarse mediante eliminación y después provocación cuidadosa en un ambiente controlado, cuando sea necesario. Sin ninguna información que implique a un fármaco o un alimento, generalmente las pruebas de alergia con alimentos y las dietas de alimentación no resultan útiles en la urticaria aguda ni en la crónica. En los pacientes con urticaria retardada 3-6 horas después de una comida en la que se ingirió carne de mamífero debe buscarse la presencia de IgE frente a galactosa- α -1,3-galactosa («alfa-gal»), un alérgeno glucídico. A alfa-gal se le ha identificado como desencadenante en esta circunstancia, con una sensibilización ligada aparentemente a las picaduras de garrafa en regiones geográficas específicas, como el Atlántico Medio

Tabla 173.3 Enfermedades autoinflamatorias febriles que causan urticaria en niños

ENFERMEDAD	GEN (PROTEÍNA)	HERENCIA	DURACIÓN DEL EPISODIO	MOMENTO DE INICIO	CARACTERÍSTICAS CUTÁNEAS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EXTRACUTÁNEAS
FCAS	NLRP3 (criopirina)	AD	Breve; minutos a 3 días	Neonatal o infantil	Urticaria inducida por el frío	Artralgia Conjuntivitis Dolor de cabeza
Síndrome de Muckle-Wells	NLRP3 (criopirina)	AD	1-3 días	Neonatal, infantil, infancia (puede ser posterior)	Urticaria generalizada	Artralgia/artritis Hipoacusia neurosensorial Conjuntivitis/epiescleritis Dolor de cabeza Amilosis
Síndrome articular cutáneo neurológico crónico infantil; enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal	NLRP3 (criopirina)	AD	Brotes continuos	Neonatal o infantil	Urticaria generalizada	Osteoartropatía deformante, sobrecrecimiento epifisario Hipoacusia neurosensorial Facies dismórficas Meningitis aséptica crónica, dolores de cabeza, papiledema, convulsiones. Conjuntivitis/uveítis, atrofia óptica Retraso del crecimiento Retraso en el desarrollo Amilosis
HIDS	MVK (Mevalonato cinasa)	AR	3-7 días	Infancia (<2 años)	Erupción morbiliforme o urticaria intermitente Úlceras de la mucosa aftosa Eritema nodoso	Artralgia/artritis Adenopatías cervicales Dolor abdominal severo Diarrea/vómitos Dolor de cabeza Niveles elevados de anticuerpos IgD e IgA Ácido mevalónico en orina elevado durante los episodios
Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral	TNFRSF1A (TNFR1)	AD	>7 días	Infancia	Máculas eritematosas migratorias intermitentes y placas edematosas que cubren las áreas de mialgia, a menudo en las extremidades Edema periorbital	Mialgia migratoria Conjuntivitis Serositis Amilosis
Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS)	Poligénica	Varias	Diario	Pico de los 1-6 años	Erupción eritematosa no fijada; puede ser urticaria Con o sin dermografismo Con o sin edema periorbitario	Poliartritis Mialgia Hepatoesplenomegalia Linfadenopatía Serositis
PLAID	PLCG2	AD	N/A	Infancia	Urticaria inducida por frío evaporativo Úlceras en áreas expuestas al frío	Alergias Enfermedad autoinmune Infecciones sinopulmonares recurrentes Niveles elevados de anticuerpos IgE Disminución de los niveles de anticuerpos IgA e IgM A menudo títulos elevados de anticuerpos antinucleares

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; FCAS, síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío; HIDS, síndrome de hiperinmunoglobulinemia D; N/A, no disponible; PLAID, deficiencia de anticuerpos asociada a PLCγ2 y desregulación inmune.

De Youseff MJ, Chiu YE: Eczema and urticaria as manifestations of undiagnosed and rare diseases, *Pediatr Clin North Am* 64:39-56, 2017 (Table 2, pp 49-50).

de los Estados Unidos. Las pruebas cutáneas con aeroalérgenos no están indicadas a no ser que preocupe la posibilidad de una urticaria de contacto (epitelio de animales o polen de gramíneas). El dermografismo es frecuente en los pacientes con urticaria y puede complicar las pruebas cutáneas al provocar falsas reacciones positivas, aunque esta distinción se suele contemplar.

Las enfermedades autoinmunitarias son causas inusuales de urticaria crónica o angioedema. Las pruebas de laboratorio de la actividad sérica que activa a los basófilos consisten en la detección de la expresión del marcador de superficie CD63 o CD203c en los basófilos de un donante después de incubarlos con el suero del paciente. Se sigue debatiendo la aplicabilidad y relevancia clínica de estas pruebas. El **diagnóstico diferencial** de la urticaria crónica comprende la mastocitosis cutánea sistémica, la desgranulación del mastocito mediada por el complemento como puede ocurrir en presencia de inmunocomplejos en la circulación, las neoplasias malignas, las enfermedades del tejido conjuntivo mixtas y las enfermedades ampollosas cutáneas (p. ej., el penfigoide ampolloso; v. tabla 173.2). En general, las pruebas de laboratorio deben limitarse al hemograma completo con diferencial, la determinación de la VSG, el análisis de orina, las pruebas de autoanticuerpos tiroideos y las pruebas de función hepática. Se aconsejan más estudios si el paciente tiene fiebre, artralgias o un aumento de la VSG (Tabla 173.6; v. también tabla 173.4). En pacientes con urticaria resistente al tratamiento

pueden estar indicadas las pruebas de detección de anticuerpos dirigidos contra el receptor para la IgE de afinidad alta. El **angioedema hereditario** es potencialmente mortal, asociado generalmente a una actividad deficiente del inhibidor de C1; es la forma familiar más importante de angioedema (v. cap. 160.3), pero no se acompaña de una urticaria típica. En los pacientes con eosinofilia deben realizarse estudios de parásitos y huevos en las heces porque las infecciones por helmintos se han asociado a la urticaria. Se ha descrito un síndrome de angioedema/urticaria episódico y fiebre con **eosinofilia** asociada en adultos y niños. Al contrario que otros síndromes hipereosinofílicos, esta entidad tiene una evolución benigna.



Fig. 173.1 Lesiones policíclicas de urticaria asociada a la infusión de prostaglandina E₂. (De Eichenfield LF, Friedan IJ, Esterly NB: Textbook of neonatal dermatology, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 300.)



Fig. 173.2 Urticaria anular de origen desconocido. (De Eichenfield LF, Friedan IJ, Esterly NB: Textbook of neonatal dermatology, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 301.)

Tabla 173.4 Características distintivas entre la urticaria y los síndromes de urticaria sistémica

URTICARIA COMÚN	SÍNDROMES DE URTICARIA (≥ 1 DE LOS SIGUIENTES)
Solo ronchas típicas: Lesiones eritematosas edematosas Transitorio (<24-36 h) Distribución asimétrica Resolución sin signos No hay lesiones elementales diferentes asociadas (pápulas, vesículas, púrpura, costras) Prurítico (raramente picazón/ardor) Posiblemente asociado con angioedema No hay síntomas sistémicos asociados	«Ronchas» atípicas: Placas infiltradas Persistente (>24-36 h) Distribución simétrica Resolución con signos (hipo/hiperpigmentación, hematomas o cicatrices) Diferentes lesiones elementales asociadas (pápulas, vesículas, púrpura, descamación, costras) No es pruriginoso; bastante doloroso o ardor Por lo general, no hay angioedema asociado A menudo asociado con síntomas sistémicos (fiebre, malestar, artralgia, dolor abdominal, pérdida de peso, anomalías circulatorias acrales, signos neurológicos)

De Peroni A, Colato C, Zanoni G, Girolomoni G: Urticular lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria, *J Am Acad Dermatol* 62(4): 559, 2009.

Tabla 173.5 Enfermedades hereditarias con urticaria inducida por frío

SÍNTOMAS EPISÓDICOS			SÍNTOMAS CONSTANTES/PROGRESIVOS
CAPS	FCAS	Erupción urticaria, artralgia, mialgia, escalofríos, fiebre, hinchazón de las extremidades	Amiloidosis renal
	MWS	Erupción urticaria, artralgia, escalofríos, fiebre	Sordera neurosensorial, amiloidosis renal
	CINCA	Fiebre	Sarpullido, artritis, meningitis crónica, defecto visual, sordera, retraso del crecimiento, amiloidosis renal
NAPS12 (FCAS2)			Sordera neurosensorial
PLAID (FCAS3)			Suero bajos niveles de IgM e IgA; altos niveles de IgE; disminución de las células B y NK; granulomas; anticuerpos antinucleares

CAPS, síndromes periódicos asociados a la criopirina; CINCA, síndrome articular neurológico infantil crónico; FCAS, síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío; MWS, síndrome de Muckle-Wells; NAPS, síndrome periódico asociado a NLRP-12; PLAID, deficiencia de anticuerpos asociada a PLG2 y desregulación inmune.

De Kanazawa N: Hereditary disorders presenting with urticaria, *Immunol Allergy Clin North Am* 34:169-179, 2014 (Table 4, p 176).

Tabla 173.6 Pruebas diagnósticas para la urticaria y el angioedema

DIAGNÓSTICO	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
Reacciones a alimentos y fármacos	Eliminación de sustancia causal, pruebas cutáneas y provocación con alimentos sospechosos
Urticaria autoinmunitaria	Prueba cutánea con suero autógeno; anticuerpos antitiroideos; anticuerpos frente al receptor para la IgE de afinidad alta
Tiroiditis	Tiroestimulina; anticuerpos antitiroideos
Infecciones	Cultivos y pruebas serológicas adecuados
Enfermedades vasculares del colágeno y vasculitis cutáneas	Biopsia cutánea, CH ₅₀ , C1q, C4, C3, factor B, inmunofluorescencia de los tejidos, anticuerpos antinucleares, crioglobulininas
Neoplasias malignas con angioedema	Determinaciones de CH ₅₀ , C1q, C4 y C1-INH
Urticaria por frío	Prueba del cubito de hielo normalmente es positivo pero podría ser negativo en algunos trastornos autoinflamatorios familiares
Urticaria solar	Exposición a longitudes de onda de la luz definidas, protoporfirina en eritrocitos, protoporfirina fecal y coproporfirina
Dermografismo	Frotado con objeto estrecho (p. ej., depresor lingual, uña del dedo)
Urticaria por presión	Aplicación de presión con un tiempo e intensidad definidos
Urticaria vibratoria	Vibración durante 4 minutos
Urticaria por agua	Provocación con agua corriente a varias temperaturas
Urticaria pigmentosa	Biopsia cutánea, prueba de dermatografismo
Angioedema hereditario	C4, C2, CH ₅₀ y estudio de cantidad y función de C1-INH
Urticaria familiar al frío	Provocación con exposición al frío, medida de la temperatura, recuento de leucocitos, velocidad de sedimentación globular y biopsia cutánea
Deficiencia de inactivador de C3b	Determinaciones de C3, factor B e inactivador de C3b
Urticaria crónica idiopática	Biopsia cutánea, inmunofluorescencia (resultado negativo), prueba cutánea con suero autógeno

La biopsia cutánea para el diagnóstico de una posible **vasculitis urticariforme** se recomienda en casos de lesiones de urticaria que persistan en la misma localización >24 horas, que presenten componentes pigmentados o purpúricos y que queman más que piquen. Las enfermedades vasculares del colágeno, como el LES, pueden manifestarse en forma de vasculitis urticariforme como síntoma de presentación. La biopsia cutánea en la vasculitis urticariforme suele mostrar tumefacción endotelial en las vénulas poscapilares con necrosis de la pared vascular, infiltrado neutrófilo perivenular, diapédesis de los hematíes y depósito de fibrina asociado al depósito de inmunocomplejos.

La **mastocitosis** se caracteriza por una hiperplasia de los mastocitos en la médula ósea, el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y la piel. Los efectos clínicos de la activación del mastocito son comunes, incluidos el prurito, el enrojecimiento, la urticaria, el dolor abdominal, las náuseas y los vómitos. El diagnóstico se confirma con una biopsia de médula ósea que muestra un número aumentado de mastocitos fusiformes que expresan CD2 y CD25. La **urticaria pigmentosa** es la manifestación cutánea más

frecuente de la mastocitosis y puede presentarse como un signo cutáneo aislado. Aparece como pequeñas máculas o pápulas elevadas de color amarillo a rojo y marrón que originan urticaria al rascarse (**signo de Darier**). Este signo pueden enmascararlo los antihistamínicos. El diagnóstico se confirma con una biopsia cutánea que muestra un aumento de los mastocitos dérmicos.

En cualquier paciente con urticaria crónica y anamnesis indicativa deben considerarse las urticarias físicas (v. tabla 173.2). La urticaria papulosa suele aparecer en niños pequeños, generalmente en las extremidades. Se manifiesta en forma de habones o pápulas muy pruriginosas agrupados o lineales, sobre todo en zonas de la piel expuestas a las picaduras de los insectos.

La **anafilaxis inducida por el ejercicio** se manifiesta como una combinación variable de prurito, urticaria, angioedema, sibilancias, obstrucción laringea o hipotensión tras el ejercicio (v. cap. 174). La urticaria colinérgica se diferencia por un resultado positivo en las pruebas de provocación con calor y la rara aparición de shock anafiláctico. La combinación de ingestión de diferentes alérgenos alimentarios y el ejercicio tras la ingestión se ha asociado a la urticaria/angioedema y la anafilaxia. En los pacientes con este trastorno combinado el alimento y el ejercicio no producen esta reacción si no están combinados.

El síndrome de Muckle-Wells y el síndrome autoinflamatorio familiar por frío son trastornos raros y predominantemente hereditarios que se asocian a cuadros recidivantes de lesiones del tipo urticaria. El **síndrome de Muckle-Wells** se caracteriza por artritis y dolor articular, y suele aparecer en la adolescencia. Se relaciona con sordera neural progresiva recidivante, aumento de la VSG (v. tablas 173.3 y 173.5), hipergammaglobulinemia, amiloidosis renal y un mal pronóstico. El **síndrome antiinflamatorio familiar por frío** se caracteriza por un exantema inducido por el frío que tiene características urticariales, pero que raramente es pruriginoso. La exposición al frío da lugar a síntomas adicionales como la conjuntivitis, la sudoración, la cefalea y las náuseas. La longevidad del paciente suele ser normal.

TRATAMIENTO

La urticaria aguda es una enfermedad autolimitada que requiere poco tratamiento aparte de antihistamínicos y la evitación de cualquier factor desencadenante identificado. La hidroxizina y la difenhidramina son sedantes, pero son eficaces y se usan con frecuencia para tratar la urticaria. La loratadina, fexofenadina y cetirizina también son eficaces y son preferibles porque es menos frecuente que produzcan somnolencia y por su mayor duración de acción (tabla 173.7). La epinefrina al 1:1.000, 0,01 ml/kg (máximo: 0,3 ml) intramuscular suele conseguir un alivio rápido de la urticaria/angioedema aguda y grave, pero raramente es necesaria. Solo en los episodios graves de urticaria/angioedema que no respondan a los antihistamínicos se administrarán ciclos cortos de corticoides.

El mejor tratamiento de urticarias físicas es la evitación de los estímulos. Los antihistamínicos también son útiles. La ciproheptadina dividida en dosis es el fármaco de elección en la urticaria inducida por el frío. El tratamiento del dermatografismo consiste en cuidados locales de la piel y antihistamínicos; en los síntomas intensos pueden ser necesarias dosis elevadas. El objetivo inicial del tratamiento es reducir el prurito para que disminuya la estimulación por el rascado. Una combinación de antihistamínicos, cremas solares y evitación de la luz solar es útil en la mayoría de los pacientes.

La urticaria crónica solo raramente responde favorablemente a la manipulación de la dieta. La piedra angular del tratamiento es el uso de antihistamínicos H₁ no sedantes o poco sedantes. En aquellos pacientes que no responden a las dosis estándar, un abordaje frecuente que se usa a continuación es aumentar el bloqueo H₁ con dosis mayores de las recomendadas. La combinación de tres fármacos con antihistamínicos H₁ y H₂ con un antagonista del receptor para los leucotrienos (montelukast) es útil en muchos pacientes. Si los habones persisten tras un bloqueo máximo de los receptores H₁ y H₂, o de ambos, puede considerarse un ciclo corto de corticoides, pero es mejor evitar su uso prolongado. El anticuerpo monoclonal omalizumab (anti-IgE) ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la urticaria crónica en niños de 12 años o más. Otros fármacos que se han utilizado para la urticaria crónica pero no están aprobados por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para este trastorno son la ciclosporina, la hidroxicloroquina, la sulfasalacina, la colchicina, la dapsona, el micofenolato, las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) y la plasmaférésis.

ANGIOEDEMA HEREDITARIO

El angioedema hereditario (AEH, tipos 1 y 2) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante causada por concentraciones funcionales bajas de la proteína plasmática llamada **inhibidor de C1** (C1-INH) (v. cap. 160.3). Los pacientes suelen referir crisis episódicas de angioedema o tumefacción

Tabla 173.7 Tratamiento de la urticaria y el angioedema

CLASE/FÁRMACO	DOSIS	FRECUENCIA
ANTIHISTAMÍNICOS, TIPO H₁ (SEGUNDA GENERACIÓN)		
Fexofenadina	6-11 años: 30 mg >12 años: 60 mg	Dos veces al día
Loratadina	Adulto: 180 mg 2-5 años: 5 mg >6 años: 10 mg	Una vez al día Una vez al día
Desloratadina	6-11 mes: 1 mg 12 meses-5 años: 1,25 mg 6-11 años: 2,5 mg >12 años: 5 mg	Una vez al día
Cetirizina	6-23 meses: 2,5 mg 2-6 años: 2,5-5 mg >6 años: 5-10 mg	Una vez al día
Levocetirizina	6 meses-5 años: 1,25 mg 6-11 años: 2,5 mg >12 años: 5 mg	Una vez al día Una vez al día Una vez al día
ANTIHISTAMÍNICOS, TIPO H₂		
Cimetidina	Lactantes: 10-20 mg/kg/día Niños: 20-40 mg/kg/día	Divididos cada 6-12 h
Ranitidina	1 mes-16 años: 5-10 mg/kg/día	Divididos cada 12 h
Famotidina	3-12 meses: 1 mg/kg/día 1-16 años: 1-2 mg/kg/día	Divididos cada 12 h
MODIFICADORES DE LA VÍA DE LOS LEUCOTRIENOS		
Montelukast	12 meses-5 años: 4 mg 6-14 años: 5 mg >14 años: 10 mg	Una vez al día
Zafirlukast	5-11 años: 10 mg	Dos veces al día
FÁRMACOS INMUNOMODULADORES		
Omalizumab (anti IgE)	>11 años: 150 mg o 300 mg	Cada 28 días
Ciclosporina	3-4 mg/kg/día	Divididos cada 12 h*
Sulfasalazina	>6 años: 30 mg/kg/día	Divididos cada 6 h†
Inmunoglobulinas intravenosas (IGIV)	400 mg/kg/día	5 días consecutivos

*Vigilar presión arterial y creatinina, potasio y magnesio séricos una vez al mes.

†Vigilar hemograma completo y pruebas de función hepática en el momento basal cada 2 semanas durante 3 meses y después cada 1-3 meses.

profunda localizada, sobre todo en la mano o el pie, que comienzan en la infancia y se hacen mucho más intensas durante la adolescencia. El síntoma más frecuente es el edema no pruriginoso sin fóvea que no se acompaña de urticaria. La tumefacción suele hacerse más intensa en unos 1,5 días y después se resuelve en más o menos el mismo periodo. No obstante, la duración de los episodios puede ser muy variable. En algunos pacientes, las crisis están precedidas de una erupción, que es un **eritema marginado**, eritematoso, no elevada ni pruriginosa. El segundo complejo sintomático importante observado en los pacientes es el de las crisis de dolor abdominal intenso causadas por el edema de la mucosa de cualquier parte del tubo digestivo. La intensidad del dolor puede acercarse a la de un abdomen agudo y, a menudo, da lugar a una intervención quirúrgica innecesaria. Puede haber estreñimiento o diarrea durante estas crisis. El edema gastrointestinal sigue generalmente la misma evolución temporal que las crisis cutáneas, y no suele ocurrir a la vez que el edema periférico. Los pacientes generalmente presentan un **pródromo**, tirantez u hormigueo en la zona que se hinchará, que con frecuencia dura varias horas, seguido de la aparición de desarrollo del angioedema.

El **edema laríngeo**, la complicación más temida del AEH, puede causar una obstrucción respiratoria completa. Aunque las crisis graves son infrecuentes, más de la mitad de los pacientes con AEH experimentan una afectación laringea en algún momento de su vida. Las intervenciones dentales con inyecciones de clorhidrato de procaína en las encías son un precipitante frecuente, pero el edema laríngeo puede ser espontáneo. El

estado clínico puede deteriorarse con rapidez y progresar en horas de un malestar ligero hasta una obstrucción completa de la vía respiratoria. El edema de las partes blandas se aprecia fácilmente cuando la enfermedad afecta a la faringe y la úvula. Si este edema progresa hasta que haya dificultades para tragar las secreciones o haya un cambio en el tono de la voz, el paciente puede precisar una intubación urgente o incluso la traqueotomía para asegurar una vía respiratoria adecuada. Otras presentaciones son menos frecuentes. Estos pacientes no suelen responder bien al tratamiento con epinefrina, antihistamínicos ni glucocorticoides.

En la mayoría de los casos se desconoce la causa de la crisis, pero en algunos pacientes un traumatismo o un estrés emocional las precipitan claramente. Los fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que inhiben la degradación de la bradicinina hacen que esta enfermedad empeore sorprendentemente, y los estrógenos también agravan las crisis. En algunas mujeres la menstruación también induce de forma periódica las crisis. La frecuencia de estas varía mucho entre los sujetos afectados y en diferentes momentos en el mismo sujeto. Algunos experimentan episodios semanales, mientras que en otros pueden transcurrir años entre las crisis. Los episodios pueden empezar a cualquier edad.

El C1-INH es un miembro de la familia serpina de proteasas, similar a la α -antitripsina, la antitrombina III y el angiotensinógeno. Estas proteínas inactivan a las proteasas diana mediante un mecanismo estequiométrico al formar complejos estables 1:1 con la proteína que inhiben. El C1-INH, sintetizado sobre todo por los hepatocitos, también lo sintetizan los monocitos. La regulación de la producción proteínica no se comprende del todo, pero se cree que los andrógenos pueden estimular la síntesis de C1-INH porque los pacientes con el trastorno responden bien al tratamiento con andrógenos mediante elevadas concentraciones séricas de C1-INH. La deficiencia de C1-INH es una enfermedad autosómica dominante, y hasta un 25% de los pacientes carece de antecedentes familiares. Como todos los pacientes con una deficiencia de C1-INH son heterocigóticos respecto a este defecto genético, se cree que la mitad de la concentración normal de C1-INH no es suficiente para evitar las crisis. La figura 173.3 muestra el enfoque del diagnóstico.

Aunque nombrado por su acción sobre el primer componente del complemento (esterasa de C1), el C1-INH también inhibe a componentes de las vías fibrinolítica, de la coagulación y de las cininas. En concreto, el C1-INH inactiva al factor de Hageman (factor XII) activado por la plasmina, al factor XI activado, al antecesor de la tromboplastina plasmática y a la calicreína. Dentro del sistema del complemento, el C1-INH bloquea la activación del C1 y el resto de la vía clásica del complemento al unirse al C1r y al C1s. Sin el C1-INH adecuado la activación descontrolada del C1 provoca la escisión del C4 y el C2, las siguientes proteínas en la cascada del complemento. Las concentraciones de C3 son normales. C1-INH también inhibe las serin proteasas asociadas con la activación de la vía de las lectinas. El principal factor responsable de la formación del edema es la bradicinina, un importante mediador no peptídico que puede inducir fugas en las vérulas postcapilares. La bradicinina deriva de la escisión de la proteína circulante cininógeno de masa molecular alta por la acción de la enzima plasmática calicreína.

Se han descrito dos tipos génicos principales de deficiencia de C1-INH que dan lugar a prácticamente la misma expresión fenotípica. El gen del C1-INH se localiza en el cromosoma 11 en la región p11-q13. La herencia es autosómica dominante con penetrancia incompleta. Las personas que heredan el gen anómalo pueden tener un espectro clínico que va desde la falta de síntomas a la afectación grave. El AEH del **tipo 1** es la forma más frecuente, responsable de alrededor del 85% de los casos. La síntesis del C1-INH se bloquea en el lugar del alelo defectuoso o la proteína no se secreta con normalidad debido a que no se procesa, pero la secreción se produce en el alelo normal. El resultado es la secreción de la proteína normal, lo que da lugar a concentraciones séricas cuantitativas de C1-INH de aproximadamente el 20-40% de lo normal. El AEH del **tipo 2** supone aproximadamente el 15% de los casos. Las mutaciones de uno de los aminoácidos cercanos al lugar activo del inhibidor conducen a la síntesis de una proteína C1-INH que no funciona y de nuevo a menos de la mitad de la proteína funcionante normal. Los pacientes con AEH del tipo 2 tienen concentraciones normales o elevadas de la proteína y valores bajos en los análisis de la función de C1-INH.

Se ha descrito un síndrome clínico que se parece al AEH denominado **AEH con C1-INH normal** que afecta sobre todo a mujeres y tiene una tendencia a causar menos crisis abdominales y más crisis de las vías respiratorias altas. En este trastorno no se han descrito anomalías del complemento ni del C1-INH. Aproximadamente el 20% de los pacientes afectados tiene una alteración con ganancia de función en el factor XII de la coagulación, pero aún se desconoce la causa fundamental de este síndrome.

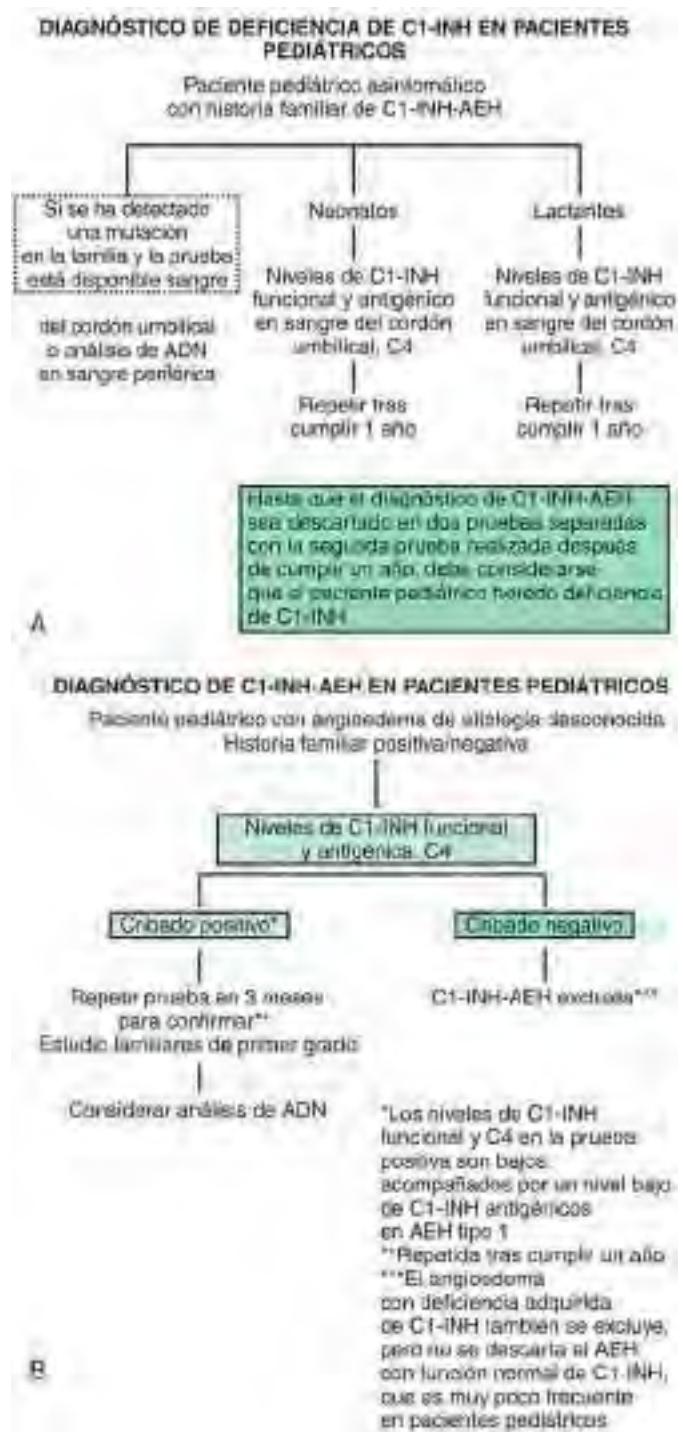


Fig. 173.3 A, Diagnóstico de deficiencia de C1-INH en familias con C1-INH-AEH conocido. B, Diagnóstico de C1-INH-AEH en pacientes pediátricos con angioedema de etiología desconocida. (De Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, et al: International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. Eur J Allergy Clin Immunol 72:300-313, 2017, Fig. 1, p. 304.)

La FDA ha aprobado el C1-INH purificado para la profilaxis en la preventión de las crisis. Antes se empleaban **andrógenos** como el inhibidor de gonadotropina danazol para evitar las crisis. Los andrógenos débiles tienen muchos efectos adversos que impiden su uso en algunos pacientes. Su uso en los niños es problemático por la posibilidad de provocar un cierre prematuro de las epífisis, y estos fármacos no se usan en mujeres embarazadas. El ácido ϵ -aminocaproico (EACA), un inhibidor de la fibrinolisis, también evita las crisis y se ha usado en los niños, pero su

utilización se vio dificultada por la aparición de astenia y debilidad muscular acentuada con el tiempo. Un análogo ciclado de EACA, el **ácido tranexámico**, se ha utilizado ampliamente en Europa. Debido a la disponibilidad limitada, se ha utilizado con menos frecuencia en Estados Unidos. Se cree que el ácido tranexámico es más efectivo que EACA y tiene una toxicidad más baja, pero se han realizado pocos estudios directos. Su mecanismo de acción no está claramente definido, y no todos los pacientes responden a este agente.

En 2008 la FDA aprobó en adolescentes y pacientes mayores el uso de C1-INH purificado (Cinryze), preparado a partir de plasma humano y administrado por vía intravenosa para la profilaxis de esta enfermedad. La semivida de esta proteína plasmática es relativamente corta, alrededor de 40 horas, y el régimen aprobado es de 1.000 unidades dos veces a la semana. En 2009 se aprobó un inhibidor de C1 similar purificado, Berinert, administrado en dosis de 20 uds/kg por vía intravenosa, para el *tratamiento* de las crisis agudas. La FDA ha aprobado para el tratamiento de las crisis agudas un C1-IHN recombinante (también se ha aprobado en Europa). En 2009 la FDA aprobó un inhibidor de la calicreína, ecalantida, administrado por vía subcutánea, para el *tratamiento agudo* de pacientes de 16 años o mayores. Este péptido de 60 aminoácidos raramente causa anafilaxia, y solo puede administrarlo personal médico. En 2010 se aprobó el antagonista del receptor del tipo 2 para la bradicinina, icatibant, para el tratamiento agudo de pacientes mayores de 18 años y en verano de 2016 fue aprobado para el tratamiento de todos los niños. Todos los tratamientos son más eficaces cuando se administran al principio de una crisis, y empiezan a tener efectos apreciables cuando han pasado alrededor de 1-4 horas del tratamiento.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 174

Anafilaxia

Hugh A. Sampson, Julie Wang y Scott H. Sicherer

La **anafilaxia** se define como una reacción alérgica grave que aparece rápidamente y puede causar la muerte. En los niños, sobre todo en los lactantes, se diagnostica de forma insuficiente. La anafilaxia aparece cuando hay una liberación rápida de mediadores con acciones biológicas potentes derivadas de los mastocitos y los basófilos que provocan síntomas cutáneos (urticaria, angioedema, enrojecimiento), respiratorios (broncoespasmo, edema laringeo), cardiovasculares (hipotensión, arritmias, isquemia miocárdica) y digestivos (náuseas, dolor cólico abdominal, vómitos y diarrea) (**tabla 174.1** y fig. 147.1).

ETIOLOGÍA

Las causas más frecuentes de anafilaxia en los niños son diferentes en los marcos hospitalario y comunitario. La anafilaxia que se produce en el hospital se debe, sobre todo, a reacciones alérgicas a medicamentos y al látex. La **alergia alimentaria** es la causa más común de anafilaxia fuera del hospital y supone la mitad de las reacciones anafilácticas publicadas en estudios pediátricos en EE. UU., Italia y sur de Australia (**tabla 174.2**). La **alergia al cacahuate** es una causa importante de anafilaxia inducida por alimentos y es responsable de la mayoría de las reacciones mortales y casi mortales. En el hospital, el látex es un problema particular en niños sometidos a múltiples operaciones, como los que tienen espina bifida y trastornos urológicos, y ha llevado a muchos hospitales a emplear productos sin látex. Los pacientes con **alergia al látex** también pueden experimentar reacciones alérgicas a alimentos por proteínas homólogas presentes en ellos, como el plátano, el kiwi, el aguacate, la nuez y la fruta de la pasión. Se ha descrito la anafilaxia debida a la galactosa- α -1,3-galactosa a las 3-6 horas de haber comido carne roja.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia global anual de anafilaxia en EE. UU. se calcula en 42 casos/100.000 personas/año, en total >150.000 casos anuales. Los alérgenos alimentarios son el desencadenante más común en niños, con una incidencia de aproximadamente 20/100.000 personas/año. Un estudio australiano mostró que el 0,59% de los niños de 3-17 años había experimentado

Tabla 174.1 Síntomas de anafilaxia en los lactantes

SÍNTOMAS DE ANAFILAXIA QUE LOS LACTANTES NO PUEDEN DESCRIBIR	SÍGNOS DE ANAFILAXIA QUE PUEDEN SER DIFÍCILES DE INTERPRETAR/INÚTILES EN LOS LACTANTES Y POR QUÉ	SÍGNOS DE ANAFILAXIA EN LOS LACTANTES
GENERAL Sensación de calor, debilidad, ansiedad, aprehensión, muerte inminente	Cambios conductuales inespecíficos como el llanto persistente, quejarse continuamente, irritabilidad, miedo, quietud repentina	
PIEL/MUCOSAS Prurito en los labios, la lengua, el paladar, la úvula, las orejas, la garganta, la nariz, los ojos, etc.; hormigueo en la boca o sabor metálico	Eritema (también puede aparecer con fiebre, hipertermia o crisis de llanto)	Inicio rápido de habones (posiblemente difíciles de distinguir en lactantes con dermatitis atópica aguda; no hay arañazos ni escoriaciones en los lactantes pequeños); angioedema (cara, lengua, orofaringe)
SISTEMA RESPIRATORIO Congestión nasal, opresión faríngea; opresión torácica; disnea	Ronquera, disfonía (es frecuente después de una crisis de llanto); babeo o aumento de las secreciones (frecuente en los lactantes)	Inicio rápido de tos, asfixia, estridor, sibilancias, disnea, apnea, cianosis
SISTEMA DIGESTIVO Disfagia, náuseas, dolor/calambres abdominales	Expectoración/regurgitación (frecuente después de comer), heces blandas (normal en los lactantes, especialmente si toman el pecho); dolor abdominal cólico	Vómitos repentinos y abundantes
SISTEMA CARDIOVASCULAR Sensación de mareo, presíncope, mareo, confusión, visión borrosa, dificultad de audición	Hipotensión (es necesario un esfigmomanómetro del tamaño adecuado; la presión arterial sistólica baja en los niños se define como $<70 \text{ mmHg}$ desde 1 mes a 1 año y menor de $(70 \text{ mmHg} + [2 \times \text{edad en años}])$ de 1-10 años; taquicardia, definida como >140 pulsaciones/minuto de 3 meses a 2 años, incluidos; pérdida del control intestinal y vesical (ubicuo en lactantes)	Pulso débil, arritmias, diaforesis/sudoración, colapso/inconsciencia
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Cefalea	Adormecimiento, somnolencia (frecuente en los lactantes después de comer)	Inicio rápido de apatía, letargo o hipotonía; convulsiones

Adaptada de Simons FER: Anaphylaxis in infants: can recognition and management be improved? J Allergy Clin Immunol 120:537-540, 2007.

al menos un episodio anafiláctico. El hecho de tener asma y la gravedad del asma son importantes factores de riesgo de anafilaxia (tabla 174.3). Además, los pacientes con mastocitosis sistémica o con síndrome de activación monoclonal mastocitaria presentan un riesgo aumentado de anafilaxia, puesto que son pacientes con un nivel de triptasa en suero elevado.

PATOGENIA

Las principales características patológicas de la anafilaxia mortal son: la obstrucción bronquial aguda con hiperinsuflación pulmonar, el edema pulmonar, la hemorragia intraalveolar, la congestión visceral, el edema laringeo, la urticaria y el angioedema. La hipotensión aguda se atribuye a la dilatación motora y a las arritmias cardíacas.

Se cree que la mayoría de los casos de anafilaxia se debe a la activación de los mastocitos y los basófilos a través de moléculas de IgE específicas frente al alérgeno unidas a las células (v. fig. 174.1). Los pacientes deben exponerse inicialmente al alérgeno responsable para generar anticuerpos específicos. En muchos casos, el niño y el progenitor no son conscientes de la exposición inicial, que puede ser por el paso de proteínas alimentarias a través de la leche materna o por exposición a piel inflamada (p. ej., lesiones eczematosas). Cuando el niño se vuelve a exponer al alérgeno sensibilizador, los mastocitos y los basófilos, y posiblemente otras células como los macrófagos, liberan diferentes mediadores (histamina, triptasa) y citocinas que pueden producir síntomas alérgicos en uno o varios órganos diana. La anafilaxia clínica puede deberse también a mecanismos diferentes de las reacciones mediadas por IgE, como la liberación directa de los mediadores de los mastocitos por medicamentos y factores físicos (morphina, ejercicio, frío), los trastornos del metabolismo de los leucotrienos (aspirina y antiinflamatorios no esteroideos), los agregados inmunitarios y la activación de complemento (hemoderivados), probablemente la activación del complemento (contrastes

radiográficos, membranas de diálisis) y las reacciones mediadas por la IgG (dextrano de masa molecular alta, anticuerpos monoclonales químéricos o humanizados) (v. tabla 174.2).

La **anafilaxia idiopática** es un diagnóstico de exclusión cuando no se ha identificado un agente desencadenante y otros trastornos han sido excluidos (v. cap. 678.1). Los síntomas son similares a los causados por anafilaxia mediada por IgE; los episodios suelen recurrir.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El comienzo de los síntomas puede variar dependiendo de la causa de la reacción. Las reacciones por alérgenos ingeridos (alimentos, medicamentos) tienen un comienzo retardado (desde minutos hasta 2 horas) comparadas con las de los alérgenos inyectados (picaduras de insectos, medicamentos) y tienden a presentar más síntomas gastrointestinales (GI). Los síntomas iniciales pueden incluir cualquiera de los siguientes: prurito en la boca y la cara: enrojecimiento, urticaria y angioedema, prurito oral o cutáneo sensación de calor; debilidad y aprensión (sensación funesta); sensación de ocupación faríngea, los seca persistente y ronquera, prurito periorocular, congestión nasal, estornudos, disnea, tos profunda y sibilancias; náuseas, dolor cólico abdominal y vómitos, en especial con alérgenos ingeridos; contracciones uterinas (que se manifiestan en forma de lumbalgia), y sensación de mareo y pérdida de conciencia en los casos graves. En las reacciones graves es frecuente encontrar un grado de edema laringeo obstructivo. Puede no haber síntomas cutáneos en hasta el 10% de los casos, y el inicio *agudo* de un broncoespasmo intenso en una persona con asma bien controlada debe hacernos pensar en el diagnóstico de anafilaxia. El colapso brusco en ausencia de síntomas cutáneos debe hacernos sospechar síncope vasovagal, infarto de miocardio, aspiración, embolia pulmonar o crisis epiléptica. El edema laringeo, especialmente con dolor abdominal, también puede ser el



Fig. 174.1 Resumen de la patogenia de la anafilaxia. Consulte el texto para obtener detalles sobre mecanismos, desencadenantes, células clave y mediadores. Dos o más sistemas de órganos diana están típicamente involucrados en la anafilaxia. FAP, factor activador de plaquetas; GI, gastrointestinal; SCV, sistema cardiovascular; SNC, sistema nervioso central. (De Leung DYM, Szeffler SJ, Bonilla FA Akdis CA, Sampson HA, editors: Pediatric allergy principles and practice, ed 3, Philadelphia, 2016, Elsevier, p 525.)

Tabla 174.2 Desencadenantes de anafilaxia en la comunidad *

ALÉRGENOS DESENCAJADORES (MECANISMO INMUNOLÓGICO DEPENDIENTE DE IGE)*	Inhalantes (poco frecuentes) (p. ej., caspa de caballo o hámster, polen de hierba) Alérgenos no reconocidos previamente (alimentos, venenos, saliva de insectos que pican, medicamentos, agentes biológicos)
Alimentos (p. ej., cacahuete, frutos secos, mariscos, pescado, leche, huevo, trigo, soja, sésamo, carne [galactosa- α -1,3-galactosa])	
Aditivos alimentarios (p. ej., especias, colorantes, resinas vegetales, contaminantes)	
Insectos que pican: especies de himenópteros (p. ej., abejas, avispas, avispones, hormigas rojas)	
Medicamentos (p. ej., antibióticos β -lactámicos, ibuprofeno)	
Agentes biológicos (p. ej., anticuerpos monoclonales [infliximab, omalizumab] y alérgenos [pruebas de provocación, inmunoterapia específica])	
Látex de caucho natural	
Vacunas	
OTROS MECANISMOS INMUNES (INDEPENDIENTES DE IGE)	
	Mediada por IgG (infliximab, dextranos de alto peso molecular)
	Agregados inmunes (IGIV)
	Medicamentos (aspirina, AINE, opiáceos, material de contraste, tubos de óxido de etileno/diálisis)
	Activación del complemento
	Factores físicos (p. ej., ejercicio [†] , frío, calor, luz solar/radiación ultravioleta)
	Etanol
	Idiopático*

*En la población pediátrica, algunos desencadenantes de la anafilaxia, como las hormonas (progesterona), el líquido seminal y los alérgenos ocupacionales, son poco comunes, como lo es la anafilaxia idiopática.

[†]Ejercicio con o sin un desencadenante, como un alimento o medicamento, aire frío o agua fría.

AINE, antiinflamatorio no esteroideo; IGIV, inmunoglobulina intravenosa.

Adaptada de Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, et al: *Pediatric allergy principles and practice*, Philadelphia, 2010, Elsevier, p 652.

resultado de un angioedema hereditario (v. cap. 173). Es posible que no sea sencillo identificar los síntomas en los lactantes (v. tabla 174.1).

permanece elevada varias horas, pero a menudo no aumenta, en especial en las reacciones anafilácticas inducidas por alimentos.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio pueden indicar la presencia de anticuerpos IgE frente a una causa sospechosa, pero este resultado no es definitivo. La histamina plasmática está elevada durante un período corto, pero es inestable y difícil de medir en el marco clínico. La **triptasa plasmática** es estable y

DIAGNÓSTICO

Un grupo de expertos patrocinado por los National Institutes of Health (NIH) ha recomendado un abordaje diagnóstico de la anafilaxia (tabla 174.4). El diagnóstico diferencial comprende otras formas de choque (hemorrágico, cardiógeno, séptico); reacciones vasopresoras como los síndromes que

Tabla 174.3 Factores de riesgo del paciente para anafilaxia**FACTORES RELACIONADOS CON LA EDAD**

Lactantes: la anafilaxia puede ser difícil de reconocer, especialmente si se trata del primer episodio; los pacientes no pueden describir los síntomas

Adolescentes y adultos jóvenes: aumento de los comportamientos de riesgo, como la incapacidad de evitar los desencadenantes conocidos y de llevar un autoinyector de epinefrina de manera constante

Embarazo: riesgo de anafilaxia iatrogénica, como los antibióticos β-lactámicos para prevenir la infección estreptocócica neonatal del grupo B, los agentes utilizados en el período perioperatorio durante las cesáreas y el látex de caucho natural

Personas mayores: mayor riesgo de muerte debido a enfermedades concomitantes y medicamentos

ENFERMEDADES CONCOMITANTES

Asma y otras enfermedades respiratorias crónicas

Enfermedades cardiovasculares

Mastocitosis sistémica o síndrome de activación de mastocitos monoclonales

Rinitis alérgica y eczema*

Depresión, disfunción cognitiva, abuso de sustancias

FÁRMACOS

β-bloqueantes adrenérgicos†

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)†

Los sedantes, antidepresivos, narcóticos, drogas recreativas y alcohol pueden disminuir la capacidad del paciente para reconocer desencadenantes y síntomas

FACTORES QUE PUEDEN AUMENTAR EL RIESGO DE ANAFILAXIA O HACER QUE SEA MÁS DIFÍCIL DE TRATAR

Edad

Asma

Atopia

Drogas

Alcohol

Otros cofactores como ejercicio, infección, menstruación

*Las enfermedades atópicas son un factor de riesgo para la anafilaxia desencadenada por alimentos, el látex y el ejercicio, pero no para la anafilaxia desencadenada por la mayoría de medicamentos o por picaduras de insectos.

†Los pacientes que toman β-bloqueantes o inhibidores de la ECA parecen tener un mayor riesgo de anafilaxia grave. Además, aquellos que toman β-bloqueantes pueden no responder de manera óptima al tratamiento con epinefrina y pueden necesitar glucagón, un polipéptido con efecto inotrópico no dependiente de catecolaminas.

Adaptada de Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, et al: Anaphylaxis—a practice parameter update 2015, Ann Allergy Asthma Immunol 115(5):341-384, 2015, Table I-9.

cursan con enrojecimiento (p. ej., síndrome carcinoidé); la ingestión de glutamato monosódico, la escombroidosis y el angioedema hereditario. Además, hay que considerar las crisis de pánico, la disfunción de las cuerdas vocales, el feocromocitoma y el síndrome del hombre rojo (causado por la vancomicina).

TRATAMIENTO

La anafilaxia es una urgencia médica que exige un tratamiento intensivo con epinefrina intramuscular (i.m., primera línea) o intravenosa (i.v.), antihistamínicos H₁ y H₂ i.m. o i.v., oxígeno, líquidos i.v., β-agonistas inhalados y corticoides (tabla 174.5, fig. 174.2). La evaluación inicial debe asegurar una vía respiratoria adecuada con respiración, circulación y perfusión eficaces. La epinefrina es el medicamento más importante y su administración no debe retrasarse. La epinefrina debe administrarse por vía i.m. en la región lateral del muslo (dilución 1:1.000, 0,01 mg/kg; máximo 0,5 mg). En los niños ≥ 12 años muchos recomiendan la dosis de 0,5 mg i.m. La dosis intramuscular puede repetirse a intervalos de 5-15 minutos si los síntomas persisten o empeoran. Si no se produce respuesta ante varias dosis de epinefrina, podría ser necesario utilizar la dilución al 1:10.000 de epinefrina i.v. Si no hay un acceso disponible fácilmente, la epinefrina puede administrarse a través de las vías endotraqueal e intraósea.

Para la hipotensión refractaria al tratamiento, pueden utilizarse otros vasopresores como alternativa a la epinefrina. La anafilaxia que no responde

Tabla 174.4 Diagnóstico de anafilaxia

La anafilaxia es muy probable cuando se cumple 1 de los siguientes 3 criterios:

1. Inicio agudo de una enfermedad (minutos a varias horas) con afectación de la piel y/o tejido mucoso (p. ej., urticaria generalizada, prurito o enrojecimiento, hinchazón de labios/lengua/úvula)
Y al menos 1 de los siguientes:
 - a. Compromiso respiratorio (p. ej., disnea, sibilancias/broncoespasmo, estridor, PEF bajo reducido, hipoxemia)
 - b. Reducción de la PA o síntomas asociados de disfunción del órgano terminal (p. ej., hipotonía [colapso], síncope, incontinencia)
2. Dos o más de los siguientes que ocurren rápidamente después de la exposición a un posible alérgeno para ese paciente (minutos a varias horas):
 - a. Compromiso de la piel/tejido mucoso (p. ej., urticaria generalizada, picor/rubor, hinchazón de labios/lengua/úvula)
 - b. Compromiso respiratorio (p. ej., disnea, sibilancias/broncoespasmo, estridor, FEM reducido, hipoxemia)
 - c. Reducción de la PA o síntomas asociados (p. ej., hipotonía [colapso], síncope, incontinencia)
 - d. Síntomas gastrointestinales persistentes (p. ej., dolor abdominal tipo calambre, vómitos)
3. Reducción de la PA después de la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente (minutos a varias horas):
 - a. Lactantes y niños: baja presión sistólica (específica de la edad) o >30% de caída en la presión sistólica
 - b. Adultos: presión sistólica <90 mmHg o >30% de caída de la que presenta normalmente el paciente.

FEM, flujo respiratorio máximo; PA, presión arterial.

Adaptada de Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al: Second Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis: summary report, Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium, J Allergy Clin Immunol 117:391-397, 2006.

a dosis repetidas de epinefrina en un paciente que ha recibido β-bloqueantes adrenérgicos se ha tratado anecdotáicamente con glucagón. Hay que colocar al paciente en decúbito supino si nos preocupa la afectación hemodinámica. Los líquidos también son importantes en los pacientes con shock. Otros fármacos (antihistamínicos, glucocorticoides) tienen un papel secundario en el tratamiento de la anafilaxia.

Los pacientes pueden experimentar una **anafilaxia bifásica**, que se produce cuando los síntomas anafilácticos recidivan tras su aparente resolución. Se desconoce el mecanismo de este fenómeno, pero parece más frecuente cuando el tratamiento se inicia de forma tardía y los síntomas de presentación son más graves. No parece verse afectado por la administración de corticoides durante el tratamiento inicial. Más del 90% de las respuestas bifásicas se producen en las primeras 4 horas, de forma que a los pacientes se les debe observar durante al menos ese lapso de tiempo antes de darles el alta en el departamento de urgencias. Habría que derivarlos a un especialista apropiado para el seguimiento y la futura evaluación.

PREVENCIÓN

En los pacientes que experimentan reacciones anafilácticas hay que evitar la sustancia desencadenante y educarlos para que reconozcan de inmediato los síntomas anafilácticos y se administren los medicamentos urgentes. A los pacientes con alergia alimentaria se les debe educar para que eviten los alérgenos, lo que incluye comprender correctamente las etiquetas de los ingredientes de los alimentos y ser consciente de posibles contaminaciones y situaciones de alto riesgo. Cualquier niño con alergia a los alimentos y antecedentes de asma, alergia a cacahuetes, frutos secos, pescado o marisco o con reacciones sistémicas anteriores debe recibir un autoinyector de epinefrina. Los expertos también indican que los autoinyectores de epinefrina deberían ser valorados para cualquier paciente con alergia alimentaria mediada por IgE. Adicionalmente, se podrá dar también cetirizina en jarabe (o difenhidramina) y un plan de emergencia escrito en caso de ingestión accidental o reacción alérgica. Se puede descargar un formulario de la American Academy of Pediatrics (www.aap.org) o del Food Allergy Research & Education (<http://www.foodallergy.org>).

Tabla 174.5 Tratamiento de un paciente con anafilaxia

TRATAMIENTO	MECANISMO(S) DEL EFECTO	POSOLOGÍA	COMENTARIOS; REACCIONES ADVERSAS
TRATAMIENTO DE URGENCIA POR EL PACIENTE (en función de la gravedad de los síntomas)			
Epinefrina (adrenalina)	Efectos adrenérgicos α_1 , β_1 , β_2	0,01 mg/kg hasta 0,5 mg i.m. en la región lateral del muslo Adrenaclick, Auvi-Q, EpiPen Jr EpiPen: 0,15 mg i.m. para 8-25 kg 0,3 mg i.m. para 25 kg o más Autoinyector de epinefrina: 0,1 mg para 7,5-15 kg 0,15 mg para 15-25 kg 0,3 mg para 25 kg o más	Taquicardia, hipertensión, nerviosismo, cefalea, náuseas, irritabilidad, temblor
Cetirizina (líquida) Alternativa: difenhidramina Traslado a un centro de urgencias	Antihistamínico (compite por el receptor H ₁) Antihistamínico (compite por el receptor H ₁)	Cetirizina líquida: 5 mg/5 ml 0,25 mg/kg hasta 10 mg v.o. 1,25 mg/kg hasta 50 mg v.o. o i.v.	Hipotensión, taquicardia, somnolencia Hipotensión, taquicardia, somnolencia, excitación paradójica
TRATAMIENTO POR EL PERSONAL DE URGENCIAS (en función de la gravedad de los síntomas)			
Epinefrina (adrenalina)	Efectos adrenérgicos α_1 , β_1 , β_2	0,01 mg/kg hasta 0,5 mg i.m. en la región lateral del muslo Autoinyector de epinefrina: 0,1mg para 7,5-15 kg, 0,15 mg para 15-25 kg 0,3 mg para 25 kg o más 0,01ml/kg/dosis de solución al 1:1.000 hasta 0,5 ml i.m. Puede repetirse cada 10-15 minutos Para la hipotensión grave: 0,01 ml/kg/dosis de inyección i.v. lenta al 1:10.000	Taquicardia, hipertensión, nerviosismo, cefalea, náuseas, irritabilidad, temblor
Oxígeno y tratamiento de la vía respiratoria			
Expansores del volumen			
Cristaloides (solución salina normal o lactato de Ringer)		30 ml/kg en la 1. ^a hora	Ajustar en función de la respuesta de la PA Si se tolera colocar al paciente en decúbito supino con las piernas elevadas
Coloideos (almidón de hidroxietilo)		10 ml/kg seguido rápidamente de una inyección lenta	Ajustar en función de la respuesta de la PA Si se tolera colocar al paciente en decúbito supino con las piernas elevadas
Antihistamínicos			
Cetirizina (líquida)	Antihistamínico (compite por el receptor H ₁)	Cetirizina líquida: 5 mg/5 ml 0,25 mg/kg hasta 10 mg v.o.	Hipotensión, taquicardia, somnolencia
Alternativa: difenhidramina	Antihistamínico (compite por el receptor H ₁)	1,25 mg/kg hasta 50 mg v.o., i.m. o i.v.	Hipotensión, taquicardia, somnolencia, excitación paradójica
Ranitidina	Antihistamínico (compite por el receptor H ₂)	1 mg/kg hasta 50 mg i.v. Debe administrarse lentamente	Cefalea, confusión mental
Alternativa: cimetidina	Antihistamínico (compite por receptor H ₂)	4 mg/kg hasta 200 mg i.v. Debe administrarse lentamente	Cefalea, confusión mental
Corticoides			
Metilprednisolona	Antiinflamatorio	Solu-Medrol (i.v.) 1-2 mg/kg hasta 125 mg i.v. Depo-Medrol (i.m.) 1 mg/kg hasta 80 mg i.m.	Hipertensión, edema, nerviosismo, agitación
Prednisona	Antiinflamatorio	1 mg/kg hasta 75 mg v.o.	Hipertensión, edema, nerviosismo, agitación
Nebulizaciones de salbutamol	β -Agonista	0,83 mg/ml (3 ml) mediante una mascarilla de O ₂	Palpitaciones, nerviosismo, estimulación del SNC, taquicardia; empleo del suplemento de epinefrina cuando hay broncoespasmo resistente; puede repetirse
TRATAMIENTO DESPUÉS DE URGENCIAS			
Antihistamínico		Cetirizina (5-10 mg/6 horas) o loratadina (5-10 mg/24 h) durante 3 días	
Corticoides		Opcional: prednisona oral (1 mg/kg hasta 75 mg) diariamente durante 3 días	
Tratamiento preventivo			
Prescripción de un autoinyector de epinefrina y antihistamínicos Proporcionar un plan escrito con las indicaciones en caso de tratamiento urgente que debe realizar el paciente (puede descargarse el formulario en http://www.aap.org o http://www.foodallergy.org)			
Evaluar el seguimiento para determinar/confirmar la causa Inmunoterapia en la alergia a las picaduras de insectos			
Educación del paciente			
Hay que instruirle para que evite la sustancia causante Proporcionar información para que reconozca los primeros signos de anafilaxia Enfatizar en el tratamiento temprano de los síntomas alérgicos para evitar la anafilaxia sistémica Animarle a que lleve una placa de identificación médica			

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; v.o., vía oral; PA, presión arterial; SNC, sistema nervioso central.

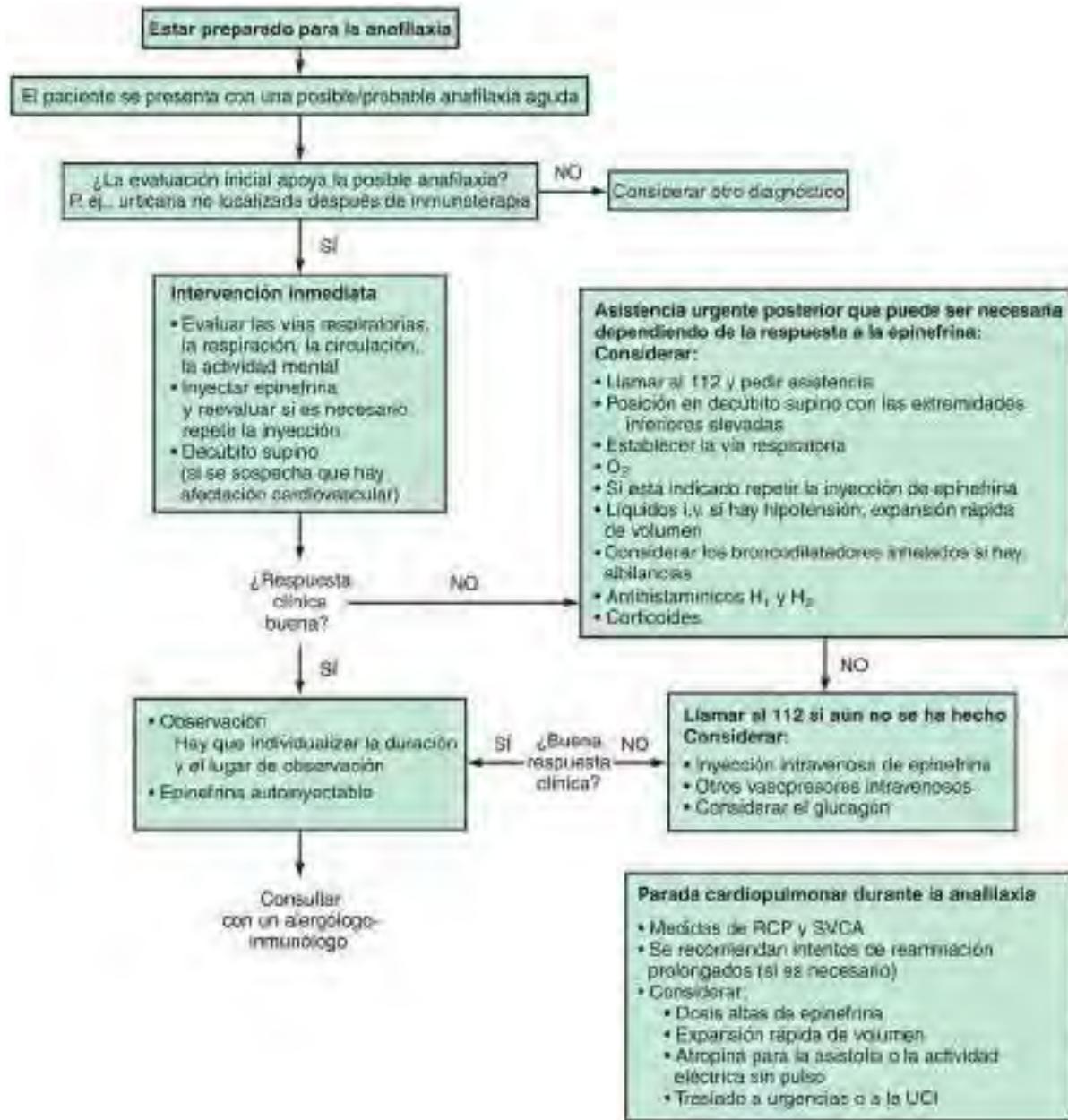


Fig. 174.2 Algoritmo para el tratamiento de un episodio de anafilaxia en el paciente ambulatorio. i.v., intravenosa; RCP, reanimación cardiopulmonar; SVCA, soporte vital cardíaco avanzado; UCI, unidad de cuidados intensivos. (De Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al: The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update, J Allergy Clin Immunol 126:477-480 e471-442, 2010.)

En las situaciones de anafilaxia inducida por ejercicio asociada a alimentos los niños no deben hacer ejercicio hasta 2-3 horas después de ingerir los alimentos desencadenantes y, como ocurre en los niños con anafilaxia inducida por el ejercicio, deben entrenar con un amigo, aprender a reconocer los signos precoces de la anafilaxia (sensación de calor y prurito facial), interrumpir el ejercicio y buscar inmediatamente ayuda si aparecen los síntomas. Hay que evaluar y tratar con inmunoterapia a los niños que experimenten una reacción anafiláctica sistémica con síntomas respiratorios por picaduras de insectos, ya que ofrece más de un 90% de protección. Se pueden disminuir las reacciones a fármacos utilizando medicamentos orales en vez de inyectables y evitando los medicamentos con reactividad cruzada. Pueden emplearse contrastes radiológicos de baja

osmolaridad y pretratamientos en los pacientes en los que se sospechen reacciones previas a contrastes radiológicos. En los niños sometidos a múltiples intervenciones quirúrgicas se deben utilizar guantes y otros materiales sin látex.

Cualquier niño con riesgo de anafilaxia debe recibir medicación de urgencia (como autoinyectores de epinefrina), educación sobre la identificación de los síntomas de anafilaxia y la administración adecuada de los medicamentos (**tabla 174.6**) y un plan de urgencia escrito para el caso de una exposición accidental. Hay que recomendarles que lleven una placa de identificación médica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 174.6 Consideraciones sobre la inyección de epinefrina para anafilaxia**Por qué los profesionales de la salud no inyectan epinefrina de inmediato**

- Falta de reconocimiento de los síntomas de anafilaxia; fracaso en el diagnóstico de anafilaxia
- El episodio parece leve o hay antecedentes de episodios leves anteriores*
- Preocupación inapropiada por los efectos farmacológicos leves transitorios de la epinefrina (p. ej., temblor)
- Falta de conocimiento de que los efectos adversos graves son casi siempre atribuibles a una sobredosis de epinefrina o administración i.v., especialmente bolo i.v., infusión i.v. rápida o infusión i.v. de una solución de epinefrina 1:1.000 en lugar de una solución diluida apropiadamente (1:10.000 o 1:100.000)

Por qué los pacientes y cuidadores no se inyectan epinefrina de inmediato

- Falta de reconocimiento de los síntomas de anafilaxia; fallo en el diagnóstico de anafilaxia
- El episodio parece leve o hay antecedentes de episodios leves anteriores*
- El antihistamínico H₁ o el analgésico para el asma se usan inicialmente en su lugar, aliviando los primeros signos de advertencia como picazón o tos, respectivamente
- El médico no proporciona la receta para autoinyectores de epinefrina (AIE)
- La receta para AIE se proporciona, pero no se completa en la farmacia (p. ej., no es asequible)
- Los pacientes no llevan AIE de manera constante (debido al tamaño y al volumen, o «no creen que lo necesiten»)
- Los pacientes y cuidadores tienen miedo de usar AIE (preocupación por cometer un error al administrar la inyección o por un mal resultado)

- Los pacientes y cuidadores están preocupados por las lesiones causadas por AIE
- La competencia en el uso de AIE está asociada con visitas regulares a clínicas de alergia; disminuye a medida que transcurre el tiempo desde la primera instrucción de AIE; Se necesita un entrenamiento regular
- Dificultad para entender cómo usar AIE (15% de las madres sin experiencia en AIE no supieron utilizar un AIE inmediatamente después de una demostración individual)
- Los errores en el uso de AIE pueden ocurrir a pesar de la educación, posiblemente relacionados con el diseño de algunas AIE

Por qué los pacientes ocasionalmente no responden a la inyección de epinefrina

- Reconocimiento tardío de los síntomas de anafilaxia; diagnóstico retrasado
- Error en el diagnóstico: el problema que se está tratando (p. ej., inhalación de cuerpo extraño) no es anafilaxia
- Rápida progresión de la anafilaxia^t Epinefrina^t:
 - Inyectada demasiado tarde; dosis demasiado baja en mg/kg; dosis demasiado baja porque la solución de epinefrina se ha degradado (p. ej., después de la fecha de vencimiento, almacenada en un lugar caliente)
 - Lugar de inyección o sitio no óptimo; la dosis tardó demasiado en ser absorbida
 - El paciente se sienta de repente o camina o corre, lo que lleva al síndrome del ventrículo vacío
 - Uso concurrente de ciertos medicamentos (p. ej., bloqueantes β-adrenérgicos)

*Los episodios de anafilaxia posteriores pueden ser más graves, menos graves o de gravedad similar.

^tEl tiempo medio para el paro respiratorio o cardíaco son 5 minutos en anafilaxia iatrogénica, 15 minutos en anafilaxia por veneno de picadura de insecto y 30 minutos en anafilaxia alimentaria; sin embargo, independientemente del desencadenante, puede producirse un paro respiratorio o cardíaco dentro de 1 minuto en anafilaxia.

Adaptada de Leung DYM, Szeffler SJ, Bonilla FA Akdis CA, Sampson HA, editors: *Pediatric allergy principles and practice*, Philadelphia, 2016, Elsevier, p 531.

Capítulo 175

Enfermedad del suero

Anna Nowak-Węgrzyn y Scott H. Sicherer

La **enfermedad del suero** es una vasculitis sistémica por hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos que habitualmente se atribuye a la administración terapéutica de proteínas séricas extrañas o de otros medicamentos (tabla 175.1).

ETIOLOGÍA

Los inmunocomplejos formados por proteínas séricas heterólogas (animales) y la activación del complemento son mecanismos patogénicos importantes en la enfermedad del suero. Disponemos de tratamientos con anticuerpos derivados del caballo, la oveja o el conejo para el tratamiento del envenenamiento por la araña viuda negra y diversas serpientes, para el tratamiento del botulismo y para la inmunosupresión (**globulina antitimocítica, GAT**). La disponibilidad de tratamientos médicos alternativos, anticuerpos modificados o creados mediante ingeniería genética, y los productos biológicos de origen humano han sustituido al uso de los antisueros no humanos, lo que ha reducido el riesgo de enfermedad del suero. Sin embargo, la GAT generada a partir del conejo, que se une a los linfocitos T humanos, continúa usándose de forma extendida como agente inmunosupresor durante el tratamiento para receptores de alotrasplante de riñón; la enfermedad del suero está asociada con una pérdida tardía del injerto en receptores de trasplante de riñón. Una **reacción similar a la enfermedad del suero** puede atribuirse a la alergia a los fármacos, desencadenada por los antibióticos (especialmente el cefaclor). Al contrario que las verdaderas enfermedades del suero, las similares a la enfermedad del suero no muestran los inmunocomplejos, la hipocomplementemia, la vasculitis ni las lesiones renales que se observan en las reacciones de la enfermedad del suero.

PATOGENIA

La enfermedad del suero es un ejemplo clásico de reacción de hipersensibilidad de tipo III causada por complejos antígeno-anticuerpo. En el modelo de conejo que utiliza albúmina sérica bovina, los síntomas aparecen al surgir el anticuerpo frente al antígeno inyectado. A medida que la concentración de antígeno libre se reduce y aumenta con los días la producción de anticuerpos se producen complejos antígeno-anticuerpo de diferentes tamaños de forma análoga a una curva de precipitinas. Mientras que los complejos pequeños suelen circular sin provocar lesiones y los grandes son eliminados por el sistema reticuloendotelial, los complejos de tamaño intermedio que aparecen en el punto de ligero exceso de antígeno pueden depositarse en las paredes de los vasos sanguíneos y en los tejidos. Existen microprecipitados inmunitarios que inducen lesiones vasculares (vasculitis leucocitoclásticas con depósito de inmunocomplejos) y tisulares mediante la activación del complemento y de los granulocitos.

La activación del complemento (C3a, C5a) favorece la quimiotaxis y la adherencia de los neutrófilos en la zona de depósitos de inmunocomplejos. Los procesos de depósito de inmunocomplejos y de acumulación de neutrófilos pueden verse facilitados por el aumento de la permeabilidad vascular debido a la liberación de aminas vasoactivas a partir de los mastocitos tisulares. Los mastocitos pueden activarse por la unión del antígeno a la IgE o por el contacto con anafilotoxinas (C3a). La lesión tisular provoca la liberación de enzimas proteolíticas y radicales de oxígeno a partir de los neutrófilos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la enfermedad del suero suelen comenzar 7-12 días después de la inyección del material extraño, pero pueden aparecer hasta 3 semanas después. El inicio de los síntomas puede acelerarse si hubo una exposición anterior o una reacción alérgica previa al mismo antígeno. Unos días antes del comienzo de los síntomas generalizados, la zona de inyección puede hacerse edematosas y eritematosa. Los síntomas suelen ser fiebre, malestar general y reacción cutánea. La urticaria y las erupciones morbiliformes son los tipos predominantes de erupciones cutáneas (fig. 175.1). En un estudio

Tabla 175.1

Proteínas y medicamentos que causan enfermedad del suero*

PROTEÍNAS DE OTRAS ESPECIES

Globulina antitoxina
Globulina antitoxina
Toxoido antitetánico
Antiveneno (Crotalidae) polivalente (a base de suero de caballo)
Crotalidae Fab inmune polivalente (a base de suero ovino)
Globulina antirrábica
Infliximab
Rituximab
Etanercept
Anticuerpos anti-VIH ([PE] HRG214)
Picaduras de himenópteros
Estreptoquinasa
Vacuna contra la gripe H1N1

FÁRMACOS

Antibióticos
Cefaclor
Penicilinas
Trimetoprim sulfametoaxazol
Minociclina
Meropenem

Neurológico

Buproprión
Carbamazepina
Fenitoína
Sulfonamidas
Barbitúricos

*Basado en el análisis de la literatura más actual. También se citan como causas de la enfermedad del suero otros medicamentos que no están en la lista.

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

De Aceves SS, Serum sickness In Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA, Gershon AA, editors: *Current pediatric therapy*, ed 18, Philadelphia, 2006, Elsevier, p 1138.

prospectivo de la enfermedad del suero inducida por la administración de GAT equina se observó una erupción inicial en la mayoría de los pacientes. Comenzó en forma de una banda serpiginosa fina de eritema a los dos lados de las manos, los dedos de las manos, los pies y los dedos de los pies en la unión de la piel palmar o plantar con la piel de la superficie dorsolateral. En la mayoría de los pacientes petequias y púrpura reemplazaron la banda de eritema, probablemente por un bajo recuento de plaquetas o el daño local de los vasos sanguíneos pequeños. Otros síntomas fueron edema, mialgias, linfadenopatía, artralgias simétricas o artritis de múltiples articulaciones y síntomas gastrointestinales, incluidos dolor, náuseas, diarrea y melena. Los síntomas generalmente se resuelven en 2 semanas después de retirar la sustancia causal, aunque en casos inusuales los síntomas pueden persistir hasta 2-3 meses.

Es raro que aparezcan carditis, glomerulonefritis, síndrome de Guillain-Barré y neuritis periférica. Las reacciones similares a la enfermedad del suero producidas por los fármacos se caracterizan por fiebre, prurito, urticaria y artralgias que suelen comenzar 1-3 semanas después de la exposición al fármaco. La erupción cutánea urticarial se hace cada vez más eritematosa a medida que la reacción avanza y pueden llegar a aparecer centros oscuros con placas redondas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la enfermedad del suero y de las reacciones similares a la enfermedad del suero son las enfermedades víricas exantemáticas, las vasculitis por hipersensibilidad, la enfermedad de Kawasaki, la fiebre reumática aguda, las infecciones gonocócicas o meningocócicas agudas, la endocarditis, la artritis idiopática juvenil de inicio generalizado (enfermedad de Still), la enfermedad de Lyme, la hepatitis y otros tipos de reacciones farmacológicas (v. cap. 177).

DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los pacientes, el diagnóstico de la enfermedad del suero se realiza en la clínica basándose en el patrón característico de inicio agudo o subagudo de un exantema, fiebre y artralgias y mialgias intensas desproporcionadas al grado de edema y que se producen después de la exposición a un posible agente causal.



Fig. 175.1 Reacción similar a la enfermedad del suero (RSES). Obsérvese la mano inflamada y las grandes ronchas urticariales en esta niña con RSES y artralgias. (De Paller AS, Mancini AJ, editors: Hurwitz clinical pediatric dermatology, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, p 476.)

A los pacientes que parecen moderada o gravemente enfermos, o a los que no están tomando ningún medicamento que pueda identificarse rápidamente como culpable, se les debería evaluar con las siguientes pruebas de laboratorio:

- ◆ Hemograma completo y diferencial; es frecuente la trombocitopenia.
- ◆ Velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva; la VSG está generalmente elevada.
- ◆ Análisis de orina; pueden verse proteinuria leve, hemoglobinuria y hematuria microscópica.
- ◆ Bioquímica sérica, que incluye el nitrógeno ureico en sangre, la creatinina y las pruebas de la función hepática.
- ◆ Estudios complementarios, entre ellos CH₅₀, C3 y C4; las concentraciones séricas del complemento (C3 y C4) generalmente se reducen y alcanzan un valor mínimo alrededor del 10.^o día. Puede aumentar la anafilatoxina C3a.
- ◆ Pruebas de enfermedades infecciosas específicas, si están indicadas por los antecedentes y la exploración física.
- ◆ Cultivos víricos y bacterianos apropiados si se sospecha una infección.

Las biopsias cutáneas no suelen ser necesarias para confirmar el diagnóstico porque los signos son variables y no son específicos de la enfermedad del suero. Los estudios de inmunofluorescencia de las lesiones cutáneas revelan a menudo depósitos inmunitarios de IgM, IgA, IgE o C3.

TRATAMIENTO

No hay directrices basadas en pruebas ni estudios comparativos sobre los que basar las recomendaciones terapéuticas. El tratamiento es, sobre todo, de apoyo y consta de la interrupción del fármaco causal, antihistamínicos para el prurito y fármacos antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos para la febrícula y las artralgias leves. Cuando los síntomas son especialmente intensos, por ejemplo, fiebre > 38,5 °C, mialgias o artralgias intensas o disfunción renal, pueden utilizarse corticoides sistémicos. Generalmente es suficiente el empleo de prednisona (1-2 mg/kg/día, máximo 60 mg/día) durante 1-2 semanas. Una vez que se retira el fármaco causal y dependiendo de su semivida, los síntomas se resuelven de forma espontánea en 1-4 semanas. Los síntomas que duran más indican otros diagnósticos.

PREVENCIÓN

El principal modo de prevención de la enfermedad del suero consiste en buscar tratamientos alternativos. En algunos casos se puede disponer de preparados de origen no animal (inmunoglobulina botulínica derivada de seres humanos). Otras alternativas son los anticuerpos parcialmente digeridos de origen animal y los anticuerpos sintetizados con ingeniería genética (humanizados). El potencial que estos tratamientos tienen de provocar un trastorno del tipo enfermedad del suero parece bajo. Cuando solo se dispone de antitoxina/antiveneno de origen animal deben realizarse pruebas cutáneas antes de administrar el suero, pero este procedimiento indica el riesgo de anafilaxia, no de enfermedad del suero. En los pacientes con signos de sensibilidad anafiláctica al suero de caballo se debe evaluar la relación riesgo/beneficio para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento. Si fuera necesario el suero, se puede administrar de forma satisfactoria mediante un proceso de desensibilización rápida utilizando

los protocolos de administración gradual descritos por los fabricantes. La enfermedad del suero no se evita con la desensibilización ni el tratamiento previo con corticoides.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 176

Alergia alimentaria y reacciones adversas a los alimentos

Anna Nowak-Węgrzyn, Hugh A. Sampson
y Scott H. Sicherer

Las reacciones adversas a los alimentos consisten en cualquier reacción desfavorable que se produce tras la ingestión de un alimento o de un aditivo alimentario y se dividen clásicamente en **intolerancias a alimentos** (p. ej., **intolerancia a la lactosa**), que son respuestas fisiológicas adversas, y **alergia a los alimentos**, que es una respuesta *inmunitaria* adversa y puede estar mediada por la IgE o no (**tablas 176.1 a 176.2**). Al igual que con otras enfermedades atópicas, la alergia alimentaria parece haber aumentado durante los últimos tres decenios, sobre todo en los países con un estilo de vida occidental. A nivel mundial, las estimaciones de la alergia a los alimentos varían del 1-10%; la alergia a los alimentos afecta al 3,5% de la población estadounidense. Hasta el 6% de los lactantes y niños pequeños experimentan reacciones alérgicas a los alimentos en los primeros tres años de vida, incluidos aproximadamente un 2,5% con alergia a la leche de vaca, un 2% con alergia al huevo y un 2-3% al cacahuete. La **alergia al cacahuete** se ha triplicado en la década pasada. La mayoría de los niños «superá» la alergia a la leche y al huevo, y alrededor del 50% lo hace en 2-3 años. Por el contrario, el 80-90% de los niños que tienen alergia al cacahuete, los frutos secos o el marisco siguen teniéndola durante toda la vida.

GENÉTICA

Los factores genéticos presentan un papel importante en el desarrollo de alergia alimentaria. Estudios en familias y gemelos muestran que la historia familiar aumenta el riesgo en 2-10 veces, en función del lugar donde se hizo el estudio, la población, la alimentación, y el test diagnóstico utilizado. Estudios genéticos en proceso sugieren que las variaciones genéticas en el *locus* HLA-DQ (HLA-DQB1*02 y DQB1*06:03P), y los genes de filagrina, interleucina-10, STAT6, y FOXP3 están asociados con la alergia alimentaria, aunque los resultados son inconsistentes en diferentes poblaciones. En un estudio de asociación de todo el genoma, la metilación diferencial en las regiones HLA-DR y -DQ se asoció con alergia alimentaria. Los estudios epigenéticos implican a los efectos de metilación del ADN en los genes de interleucinas 4, 5 y 10 e interferón (IFN) - γ y en la vía de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK).

PATOGENIA

Las intolerancias a los alimentos se deben a diversos mecanismos, mientras que la alergia está causada predominantemente por mecanismos mediados por la IgE y la inmunidad celular. En los sujetos susceptibles expuestos a ciertos alérgenos se forman anticuerpos IgE específicos frente a los alimentos que se unen a los receptores Fcε de los mastocitos, los basófilos, los macrófagos y las células dendríticas. Cuando los alérgenos alimentarios atraviesan las barreras mucosas y alcanzan los anticuerpos IgE unidos a las células se liberan mediadores que inducen vasodilatación, contracción del músculo liso y secreción de moco, lo que da lugar a los síntomas de la hipersensibilidad inmediata (alergia). Los mastocitos y los macrófagos activados pueden liberar varias citocinas que atraen y activan a otras células, como los eosinófilos y los linfocitos, lo que conduce a una inflamación prolongada. Los síntomas producidos durante las reacciones agudas mediadas por IgE pueden afectar a la piel (urticaria, angioedema, enrojecimiento), al aparato digestivo (AD) (prurito oral, angioedema, náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea), al aparato respiratorio (congestión nasal, rinorrea, prurito nasal, estornudos, edema laríngeo, sensación de falta de aire, disnea, sibilancias) y al sistema cardiovascular (arritmias, hipotensión, pérdida de conciencia). En la alergia alimentaria no mediada por IgE, los linfocitos, sobre todo los linfocitos T específicos frente al alimento, secretan cantidades excesivas de diferentes citocinas que pueden provocar un proceso inflamatorio «retardado» más

Tabla 176.1 Reacciones alimentarias adversas

INTOLERANCIA ALIMENTARIA (NO MEDIADAS POR EL SISTEMA INMUNE, NO TÓXICAS, NO INFECCIOSAS)

Factores del huésped

Deficiencias enzimáticas: lactasa (primaria o secundaria), sacarasa/isomaltasa, intolerancia hereditaria a la fructosa, galactosemia

Trastornos gastrointestinales: enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, seudoobstrucción, cólico

Reacciones idiosincrásicas: cafeína en refrescos («hiperreactividad»)

Psicológicos: fobia a la comida, desorden obsesivo/compulsivo

Migrañas(raro)

Factores del alimento (tóxicos, infecciosos o farmacológicos)

Organismos infecciosos: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Shigella*, botulismo, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*

Toxinas: histamina (envenenamiento por escombroideos), saxitoxina (mariscos)

Agentes farmacológicos: cafeína, teobromina (chocolate, té), triptamina (tomates), tiramina (queso), ácido benzoico en cítricos (brote perioral)

Contaminantes: metales pesados, pesticidas, antibióticos

ALERGIA A ALIMENTOS

Mediada por IgE

Cutánea: urticaria, angioedema, erupciones morbiliformes, enrojecimiento, urticaria de contacto

Gastrointestinal: síndrome de alergia oral, anafilaxia gastrointestinal

Respiratoria: rinoconjuntivitis aguda, broncoespasmo

Generalizada: shock anafiláctico, anafilaxia inducida por ejercicio

Mixta mediada por IgE y no mediada por IgE

Cutánea: dermatitis atópica, dermatitis de contacto

Gastrointestinal: esofagitis eosinofílica alérgica y gastroenteritis

Respiratoria: asma

No mediada por IgE

Cutánea: dermatitis de contacto, dermatitis herpetiforme (enfermedad celíaca)

Gastrointestinal: enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, proctocolitis y síndromes de enteropatía, enfermedad celíaca

Respiratoria: hemosiderosis pulmonar inducida por alimentos (síndrome de Heiner)

Sin clasificar

IgE, inmunoglobulina E.

crónico que afecta a la piel (prurito, exantema eritematoso), al AD (retraso del crecimiento, saciedad precoz, dolor abdominal, vómitos, diarrea) y al aparato respiratorio (hemosiderosis pulmonar inducida por alimentos). Las respuestas mixtas celulares y a través de la IgE frente a alérgenos alimentarios pueden provocar trastornos crónicos, como la dermatitis atópica, el asma, la esofagitis eosinofílica y la gastroenteritis.

Los niños que desarrollan alergias alimentarias mediadas por IgE pueden sensibilizarse a alérgenos alimentarios que atraviesan la barrera gastrointestinal (GI), a los que nos referimos como **alérgenos alimentarios de la clase 1**, o como alérgenos alimentarios que son parcialmente homólogos a los pólennos de las plantas, que atraviesan la vía respiratoria, a los que denominamos **alérgenos alimentarios de la clase 2**. Cualquier alimento puede ser un alérgeno alimentario de la clase 1, pero *el huevo, la leche, los cacahuetes, los frutos secos de árbol, el pescado, la soja y el trigo* son los responsables de alrededor del 90% de las alergias alimentarias durante la infancia. Se han caracterizado muchas de las proteínas alergénicas principales de esos alimentos. Existe una reactividad cruzada variable con otras proteínas dentro de un grupo alimentario. La exposición y sensibilización a estas proteínas se produce a menudo en fases muy tempranas de la vida. Casi todos los casos de alergia a la leche aparecen a los 12 meses y la alergia al huevo a los 18 meses, y la mediana de edad de la primera reacción alérgica al cacahuete es de 14 meses.

Los alérgenos de la clase 2 suelen ser proteínas de verduras, frutas o frutos secos de árbol que son parcialmente homólogas a las proteínas del polen (**tabla 176.3**). Con la aparición de la rinitis alérgica estacional, debida a los pólennos del abedul, las gramíneas o la ambrosía, la ingestión posterior de ciertas frutas o verduras no cocinadas provoca el **síndrome de la alergia oral**. La **ingestión intermitente** de alimentos alérgénicos provoca síntomas agudos como urticaria o anafilaxia, mientras que la exposición prolongada puede provocar trastornos crónicos, como la dermatitis atópica y el asma. La sensibilidad mediada por células suele aparecer frente a alérgenos de la clase 1.

Tabla 176.2

Diagnóstico diferencial de reacciones alimentarias adversas

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES (CON VÓMITOS Y/O DIARREA)

Anomalías estructurales (estenosis pilórica, enfermedad de Hirschsprung, refljo)

Deficiencias enzimáticas (primarias o secundarias):Deficiencia de disacaridasa: lactasa, fructasa, sacarasa-isomaltasa
Galactosemia

Malignidad con obstrucción

Otros: insuficiencia pancreática (fibrosis quística), enfermedad péptica

CONTAMINANTES Y ADITIVOS

Aromatizantes y conservantes: rara vez causan síntomas:

Metabisulfito de sodio, glutamato monosódico, nitritos

Tintes y colorantes: muy raramente causan síntomas (urticaria, eczema):
Tartrazina

Toxinas:

Bacterianas, fúngicas (aflatoxinas), relacionadas con peces (escombroides, ciguatera)

Organismos infecciosos:

Bacterias (*Salmonella*, *Escherichia coli*, *Shigella*)

Virus (rotavirus, enterovirus)

Parásitos (*Giardia*, *Akis simplex* [en peces])

Contaminantes accidentales:

Metales pesados, pesticidas

Agentes farmacológicos:

Cafeína, glucósidos alcaloides, solanina (patatas), histamina (pescado), serotonina (plátano, tomate), triptamina (tomate), tiramina (queso)

REACCIONES PSICOLÓGICAS

Fobias alimentarias

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Desde un punto de vista clínico y diagnóstico es más útil subdividir los trastornos de hipersensibilidad a alimentos en función del órgano diana predominante (tabla 176.4) y el mecanismo inmunitario (v. tabla 176.1).

Manifestaciones digestivas

Los trastornos digestivos en la alergia a los alimentos son a menudo la primera forma de alergia en los lactantes y niños pequeños afectados y habitualmente se manifiestan con irritabilidad, vómitos o «escupidos», diarrea y escaso aumento de peso. Predominan los casos de hipersensibilidad mediada por células sin la participación de la IgE, lo que hace que las pruebas de alergia habituales, como la de punción cutánea y las de laboratorio para la detección de anticuerpos IgE tengan un escaso valor diagnóstico.

El **síndrome de la enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (SEIPA)** suele manifestarse en los primeros meses de vida con irritabilidad, vómitos intermitentes y diarrea prolongada, lo que puede provocar deshidratación (tabla 176.5). Los vómitos generalmente se producen 1-4 horas después de la alimentación y la exposición continuada puede provocar distensión abdominal, diarrea sanguinolenta, anemia y detención del crecimiento. Los síntomas suelen deberse a la leche de vaca y a fórmulas con proteínas de soja. Se produce una enterocolitis similar en lactantes más mayores y en niños debido al arroz, la avena, el trigo, el huevo, el cacahuete, los frutos secos de árbol, el pollo, el pavo y el pescado. Se produce una hipotensión en aproximadamente el 15% de los pacientes tras la ingestión del alérgeno e inicialmente puede atribuirse a una septicemia. El SEIPA se resuelve generalmente a los 3-5 años.La **proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias (PAIPA)** debutá en los primeros meses de vida con heces que presentan hebras sanguinolentas en lactantes con aspecto sano (tabla 176.5). Aproximadamente el 60% de los casos se produce entre lactantes que reciben alimentación materna y el resto entre niños alimentados con fórmulas de leche de vaca o de proteínas de soja. La pérdida de sangre es habitualmente moderada, pero puede en ocasiones producir anemia.La **enteropatía inducida por proteínas alimentarias (EIPA)** se manifiesta habitualmente en los primeros meses de la vida con diarrea, a menudo con estatorrea y un escaso aumento de peso (tabla 176.5). Los síntomas comprenden una diarrea prolongada, vómitos en hasta el 65% de los casos, detención del crecimiento, distensión abdominal, saciedad precoz y malabsorción. En ocasiones se producen anemia, edema e hipoproteinemia. La **sensibilidad a****Tabla 176.3**

Evolución natural de la alergia a los alimentos y reactividad cruzada entre alimentos frecuentes

ALIMENTO	EDAD HABITUAL DE INICIO DE LA ALERGIA	REACTIVIDAD CRUZADA	EDAD HABITUAL DE RESOLUCIÓN
Clara de huevo de gallina	0-1 año	Huevos de otras aves	7 años (el 75% de los casos se resuelven)*
Leche de vaca	0-1 año	Leche de cabra, leche de oveja, leche de búfala	5 años (el 76% de los casos se resuelven)*
Cacahuetes	1-2 años	Otras leguminosas, guisantes, lentejas; reactividad cruzada con frutos secos	Persistente (el 20% de los casos se resuelven)
Frutos secos	1-2 años; en adultos comienzo tras reactividad cruzada con polen de abedul	Otros frutos secos; reactividad cruzada con cacahuetes	Persistente (el 9% de los casos se resuelven)
Pescado	Final de la infancia y adultos	Otros pescados (baja reactividad cruzada con atún y pez espada)	Persistente†
Marisco	Adultos (en el 60% de los pacientes con esta alergia)	Otros mariscos	Persistente
Trigo*	6-24 meses	Otros cereales que contienen gluten (centeno, cebada)	5 años (el 80% de los casos se resuelven)
Soja*	6-24 meses	Otras leguminosas	2 años (el 67% de los casos se resuelven)
Kiwi	Cualquier edad	Plátano, aguacate, látex	Desconocido
Manzanas, zanahorias y melocotones§	Final de la infancia y adultos	Polen de abedul, otras frutas, frutos secos	Desconocido

*Estudios recientes indican que la resolución puede tener lugar a cualquier edad, especialmente en niños con múltiples alergias alimentarias y un valor máximo a lo largo de la vida de IgE específica frente a los alimentos >50 kU/L.

†La alergia al pescado que se adquiere en la infancia puede resolverse.

§La alergia a las manzanas, las zanahorias y los melocotones frescos (síndrome de la alergia oral) se debe típicamente a proteínas termolábulas. Las frutas frescas causan prurito oral, pero la fruta cocinada se tolera. Generalmente no hay riesgo de anafilaxia, aunque en casos raros la alergia a lipoproteínas transferidas con reactividad cruzada puede causar anafilaxia tras la ingestión de frutas (p. ej., melocotón) y verduras.

Adaptada de Lack G: Food allergy, N Engl J Med 359:1252-1260, 2008.

Tabla 176.4

Síntomas de las reacciones alérgicas inducidas por los alimentos

ÓRGANO DIANA	SÍNTOMAS INMEDIATOS	SÍNTOMAS TARDÍOS
Cutáneo	Eritema Prurito Urticaria Erupción morbiliforme Angioedema	Eritema Enrojecimiento Prurito Erupción morbiliforme Angioedema Exantema eczematoso
Ocular	Prurito Eritema de la conjuntiva Lagrimeo Edema periorbitario	Prurito Eritema de la conjuntiva Lagrimeo Edema periorbitario
Vías respiratorias altas	Congestión nasal Prurito Rinorrea Estornudos Edema en la laringe Ronquera Tos espasmódica seca	
Vías respiratorias bajas	Tos Opresión torácica Disnea Sibilancias Retracciones intercostales Uso de músculos accesorios	Tos, disnea y sibilancias
Digestivo (oral)	Angioedema de los labios, la lengua o el paladar Prurito oral Inflamación de la lengua	
Digestivo (inferior)	Náuseas Dolor abdominal con cólicos Reflujo Vómitos Diarrea	Náuseas Dolor abdominal Reflujo Vómitos Diarrea Rectorragia Irritabilidad y rechazo a la comida con pérdida de peso (niños pequeños)
Cardiovascular	Taquicardia (en ocasiones bradicardia en anafilaxia) Hipotensión Mareos Desfallecimiento Pérdida de conciencia	
Variados	Contracciones uterinas Sensación de «muerte inminente»	

De Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW et al: Guideline for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel, *J Allergy Clin Immunol* 126(6):S1-S58, 2010 (Table IV, p S19).

la leche de vaca es la causa más frecuente de EIPA en los lactantes pequeños, pero también se ha asociado a la sensibilidad a la soja, al huevo, al trigo, al arroz, al pollo y al pescado en niños más mayores. La **enfermedad celíaca** es la forma más grave de EIPA y aparece en aproximadamente 1:100 estadounidenses, aunque puede ser «silente» en muchos pacientes (v. cap. 364.2). La forma completa se caracteriza por una pérdida más extensa de las vellosidades de absorción y una hiperplasia de las criptas que provoca malabsorción, diarrea crónica, estreñimiento, distensión abdominal, flatulencia y pérdida de peso o retraso del crecimiento. Pueden aparecer úlceras orales y otros síntomas extraintestinales secundarios a la malabsorción. Los sujetos con susceptibilidad genética (HLA-DQ2 o HLA-DQ8) muestran una respuesta celular frente a la gliadina desamidada por la transglutaminasa tisular (una fracción del gluten), que se encuentra en el trigo, el arroz y la cebada.

La **esofagitis eosinofílica** (EEo) puede aparecer desde la lactancia hasta la adolescencia, más frecuentemente en los niños (v. cap. 350). En los niños

pequeños, la EEo suele estar mediada por células y se manifiesta en forma de reflujo gastroesofágico (RGE) crónico, vómitos intermitentes, rechazo de los alimentos, dolor abdominal, disfagia, irritabilidad, trastornos del sueño y resistencia al tratamiento con medicamentos tradicionales frente al RGE. La EEo es un diagnóstico anatomoclínico. El diagnóstico se confirma cuando se ven 15 eosinófilos por campo de gran aumento en la biopsia esofágica tras el tratamiento con inhibidores de bomba de protones. La **gastroenteritis eosinofílica** se produce en cualquier edad y causa síntomas similares a los de la EEo, así como con una pérdida de peso destacada o un retraso del crecimiento, ambos característicos de este trastorno. Más del 50% de los pacientes con este trastorno son atópicos; sin embargo, solo en una minoría de los pacientes se han encontrado reacciones mediadas por IgE frente a alimentos. Puede producirse un edema generalizado secundario a la hipoalbuminemia en algunos lactantes con enteropatía perdedora de proteínas acentuada.

El **síndrome de la alergia oral** (síndrome de alergia a los alimentos asociada al polen) es una hipersensibilidad mediada por IgE que aparece en muchos niños mayores con rinitis alérgica por polen de abedul y de ambrosía. Los síntomas suelen limitarse a la orofaringe y constan del inicio rápido de prurito oral, hormigueo y angioedema de los labios, la lengua, el paladar y la garganta y, en ocasiones, una sensación de prurito en los oídos y de ocupación faringea. Los síntomas son generalmente de corta duración y están causados por la activación local de los mastocitos después del contacto con las proteínas de la fruta y las verduras frescas que muestran reactividad cruzada con el polen de abedul (manzana, zanahoria, patata, apio, avellanas, cacahuete, kiwi, cereza y pera), al polen de las gramíneas (patata, tomate, sandía, kiwi) y al polen de ambrosía (plátano, melones como el melón cantalupo y la sandía).

La **anafilaxia gastrointestinal aguda** se manifiesta generalmente con un dolor abdominal agudo, vómitos o diarrea que acompañan a síntomas alérgicos mediados por la IgE en otros órganos diana.

Manifestaciones cutáneas

Las alergias alimentarias en la piel también son frecuentes en los lactantes y en los niños pequeños.

La **dermatitis atópica** es una forma de eczema que generalmente comienza al principio de la lactancia y se caracteriza por prurito, una evolución crónica con recaídas y su asociación al asma y a la rinitis alérgica (v. cap. 170). Aunque no suele apreciarse en la anamnesis, al menos el 30% de los niños con dermatitis atópica de moderada a grave tiene alergia alimentaria. Cuanto más pequeño es el niño y más intenso el eczema, más probable es que la alergia a alimentos esté interviniendo en la enfermedad.

La **urticaria y el angioedema agudos** se encuentran entre los síntomas más frecuentes de las reacciones alérgicas a alimentos (v. cap. 173). El inicio de los síntomas puede ser muy rápido, apenas minutos después de la ingestión del alérgeno responsable. Los síntomas se deben a la activación de los mastocitos que portan IgE por la acción de los alérgenos alimentarios, que se absorben y circulan rápidamente por todo el cuerpo. Los alimentos más frecuentemente incriminados en los niños son el huevo, la leche, los cacahuetes y los frutos secos, aunque cada vez son más frecuentes las reacciones a diferentes semillas (sésamo, semillas de amapola) y frutas (kiwi). Es raro que la urticaria y el angioedema crónicos estén causados por alergias alimentarias.

La **dermatitis perioral** es a menudo una dermatitis de contacto causada por sustancias que se encuentran en la pasta de dientes, los chicles, las barras de labios o medicamentos. Suele observarse un **eritema perioral** en los lactantes alimentados con frutas cítricas que puede estar causado por el ácido benzoico de la comida. Esto también puede ocurrir durante la lactancia natural. En ambas situaciones el efecto es benigno. El eritema también puede deberse al síndrome del nervio auriculotemporal (Frey) (parto con fórceps, familiar), que se resuelve de forma espontánea.

Manifestaciones respiratorias

La alergia respiratoria a alimentos es infrecuente como síntoma aislado. Aunque muchos progenitores creen que la congestión nasal en los lactantes se debe a menudo a la alergia a la leche, los estudios demostraron que este no es el caso. Los síntomas de **rinoconjuntivitis inducida por alimentos** normalmente acompañan a los síntomas alérgicos de otros órganos diana, como la piel, y constan de síntomas de rinitis alérgica típicos (prurito periorcular y lagrimeo, congestión nasal y prurito, estornudos, rinorrea). Las sibilancias aparecen en aproximadamente el 25% de las reacciones alérgicas a alimentos mediadas por IgE, pero solo el 10% de los asmáticos tiene síntomas respiratorios inducidos por alimentos.

Anafilaxia

La anafilaxia se define como una reacción alérgica grave multisistémica que tiene un inicio rápido y puede ser mortal. Las reacciones alérgicas a alimentos son la causa más frecuente de anafilaxia en los departamentos de urgencia hospitalarios en EE. UU. Además del inicio rápido de los síntomas cutáneos, respiratorios

Tabla 176.5

Síndromes digestivos inducidos por proteínas de los alimentos

	SEIPA	PROCTOCOLITIS	ENTEROPATÍA	GASTROENTEROPATÍAS EOSINOFÍLICAS*
Edad de inicio	1 día-1 año	1 día-6 meses	Depende de la edad de exposición al antígeno, la leche de vaca y la soja hasta los 2 años	De la lactancia a la adolescencia
Proteínas de los alimentos implicadas				
Con mucha frecuencia	Leche de vaca, soja	Leche de vaca, soja	Leche de vaca, soja	Leche de vaca, soja, claras de huevo, trigo, cacahuete
Con poca frecuencia	Arroz, pollo, pavo, pescado, guisantes	Huevos, maíz, chocolate	Trigo, huevo	Carnes, maíz, arroz, frutas, verduras, pescado
Hipersensibilidades a múltiples alimentos	>50% a la leche de vaca y de soja	40% a la leche de vaca y de soja	Infrecuentes	Frecuentes
Lactantes en el momento del inicio	Fórmula	>50% lactancia materna exclusiva	Fórmula	Fórmula
Antecedentes de atopía				
Antecedentes familiares de atopía	40-70%	25%	Desconocidos	~50% (antecedentes frecuentes de esofagitis eosinofílica) ~50%
Antecedentes personales de atopía	30%	22%	22%	
Síntomas				
Vómitos	Importantes	No	Intermitentes	Intermitentes
Diarrea	Intensa	No	Moderada	Moderada
Sangre en heces	Intensa	Moderada	Rara	Moderada
Edema	Agudo, grave	No	Moderado	Moderado
Choque	15%	No	No	No
Retraso del crecimiento	Moderado	No	Moderado	Moderado
Datos de laboratorio				
Anemia	Moderada	Leve	Moderada	Leve-moderada
Hipoalbuminemia	Aguda	Rara	Moderada	Leve-moderada
Metahemoglobinemia	Puede aparecer	No	No	No
Evaluación alérgica				
Prueba intraepidérmica cutánea a los alimentos	Negativa [†]	Negativa	Negativa	Positiva en ~50%
IgE frente a alimentos alergénicos en suero	Negativo [†]	Negativo	Negativo	Positivo en ~50%
IgE total	Normal	Negativo	Normal	De normal a elevado
Eosinofilia periférica en la sangre	No	Ocasional	No	Presente en <50%
Datos de la biopsia				
Colitis	Prominente	Focal	No	Puede estar presente
Hiperplasia linfática nodular	No	Frecuente	No	Sí
Eosinófilos	Prominente	Prominente	Pocos	Prominente; también infiltrados eosinofílicos, elongación papilar e hiperplasia en la zona basal
Problemas con los alimentos	Vómitos en 1-4 horas; diarrea en 5-8 horas	Hemorragia rectal en 6-72 horas	Vómitos, diarrea o ambos en 40-72 horas	Vómitos y diarrea en horas o días
Tratamiento	Eliminación de proteínas, el 80% responde al hidrolizado de caseína y los síntomas se eliminan en 3-10 días; reexposición bajo supervisión en 1,5-2 años	Eliminación de proteínas, los síntomas se eliminan en 3 días con el hidrolizado de caseína, reanudar/continuar la lactancia materna con una dieta con restricción de antígenos reintroducir en casa tras 9-12 meses de edad	Eliminación de proteínas, los síntomas se eliminan en 1-3 semanas, reexpozición y biopsia en 1-2 años	Eliminación de proteínas, buena respuesta al hidrolizado de caseína, respuesta excelente a la dieta básica, los síntomas se eliminan en 2-3 semanas, respuesta aguda excelente a los esteroides; reexpozición mediante la introducción de comida en casa y biopsia en 1-2 años
Evolución natural	Leche de vaca: el 60% se resuelve a los 2 años Soja: el 25% se resuelve a los 2 años	Se resuelve a los 9-12 meses	La mayoría de los casos se resuelve en 2-3 años	Es característica una evolución prolongada y con recaídas
Reintroducción de los alimentos	Introducción supervisada del alimento	En casa, se avanza gradualmente de 0,454 g a biberones completos durante 2 semanas	En casa, se avanza gradualmente	En casa, se avanza gradualmente

*Las gastroenteropatías eosinofílicas engloban la esofagitis, la gastritis y la gastroenterocolitis.

[†]Si es positivo puede ser un factor de riesgo de enfermedad crónica.

SEIPA, síndrome de enterocolitis inducida por las proteínas de los alimentos.

De Nowak-Wegrzyn A, Muraro A: Food protein-induced enterocolitis syndrome, *Curr Opin Allergy Immunol* 9:371-377, 2009 (Table 1, p 372).

y gastrointestinales, los pacientes pueden mostrar síntomas cardiovasculares, como la hipotensión, el colapso vascular y las arritmias cardíacas, probablemente debido a una liberación masiva de mediadores del mastocito. La **anafilaxia inducida por el ejercicio y asociada a los alimentos** es cada vez más frecuente entre los deportistas adolescentes, en especial del género femenino (v. cap. 174).

DIAGNÓSTICO

Es necesaria una anamnesis completa para determinar si los síntomas de un paciente representan una reacción adversa a un alimento (v. tabla 176.2), ya sea una reacción de intolerancia o de alergia a los alimentos y si esta última es una respuesta mediada por IgE o por células (fig. 176.1). Deben establecerse los siguientes hechos: 1) el alimento sospechoso de provocar la reacción y la cantidad ingerida; 2) el intervalo transcurrido entre la ingestión y la aparición de los síntomas; 3) el tipo de síntomas desencadenados por la ingestión; 4) si ingerir el alimento sospechoso produjo síntomas similares en otras ocasiones; 5) si son necesarios otros factores incitadores, como el ejercicio; y 6) el intervalo transcurrido desde la última reacción al alimento.

Las pruebas cutáneas intraepidérmicas (*prick test*) y las de laboratorio son útiles para demostrar la sensibilización IgE, definida como la presencia de anticuerpos IgE específicos frente a los alimentos. Muchas frutas y verduras requieren pruebas cutáneas intraepidérmicas con el producto fresco porque

las proteínas lábiles se destruyen durante la preparación comercial. Un resultado negativo de la prueba cutánea prácticamente excluye una forma mediada por IgE de alergia alimentaria. Por el contrario, la mayoría de los niños con respuestas positivas en las pruebas cutáneas frente a un alimento no reaccionará cuando ingieran el alimento, de forma que a menudo son necesarias pruebas más definitivas, como las concentraciones de IgE o la eliminación y provocación con el alérgeno, para establecer el diagnóstico de alergia alimentaria. Las concentraciones séricas de IgE específica frente a alimentos $\geq 15 \text{ kU}_\text{A}/\text{l}$ para la leche ($\geq 5 \text{ kU}_\text{A}/\text{l}$ en niños ≤ 1 año), $\geq 7 \text{ kU}_\text{A}/\text{l}$ para el huevo ($\geq 2 \text{ kU}_\text{A}/\text{l}$ en niños < 2 años) y $\geq 14 \text{ kU}_\text{A}/\text{l}$ para el cacahuete se asocian a una probabilidad $> 95\%$ de reactividad clínica frente a estos alimentos en los niños con sospecha de reactividad. Sin una anamnesis clara de reactividad a un alimento y pruebas de anticuerpos IgE específicos frente a este, deben realizarse estudios definitivos antes de recomendar que se evite el alimento o que se sigan dietas muy restrictivas, ya que estas pueden provocar deficiencias nutricionales, ser impracticables, tener un coste elevado, romper la dinámica familiar o ser fuente de futuros trastornos relacionados con la alimentación. Las reacciones alérgicas a alimentos mediadas por la IgE en general son muy específicas del alimento, de forma que no se aconsejan las dietas de exclusión amplias, como la evitación de todas las legumbres, cereales o derivados animales (tabla 176.6; v. también tabla 176.3).

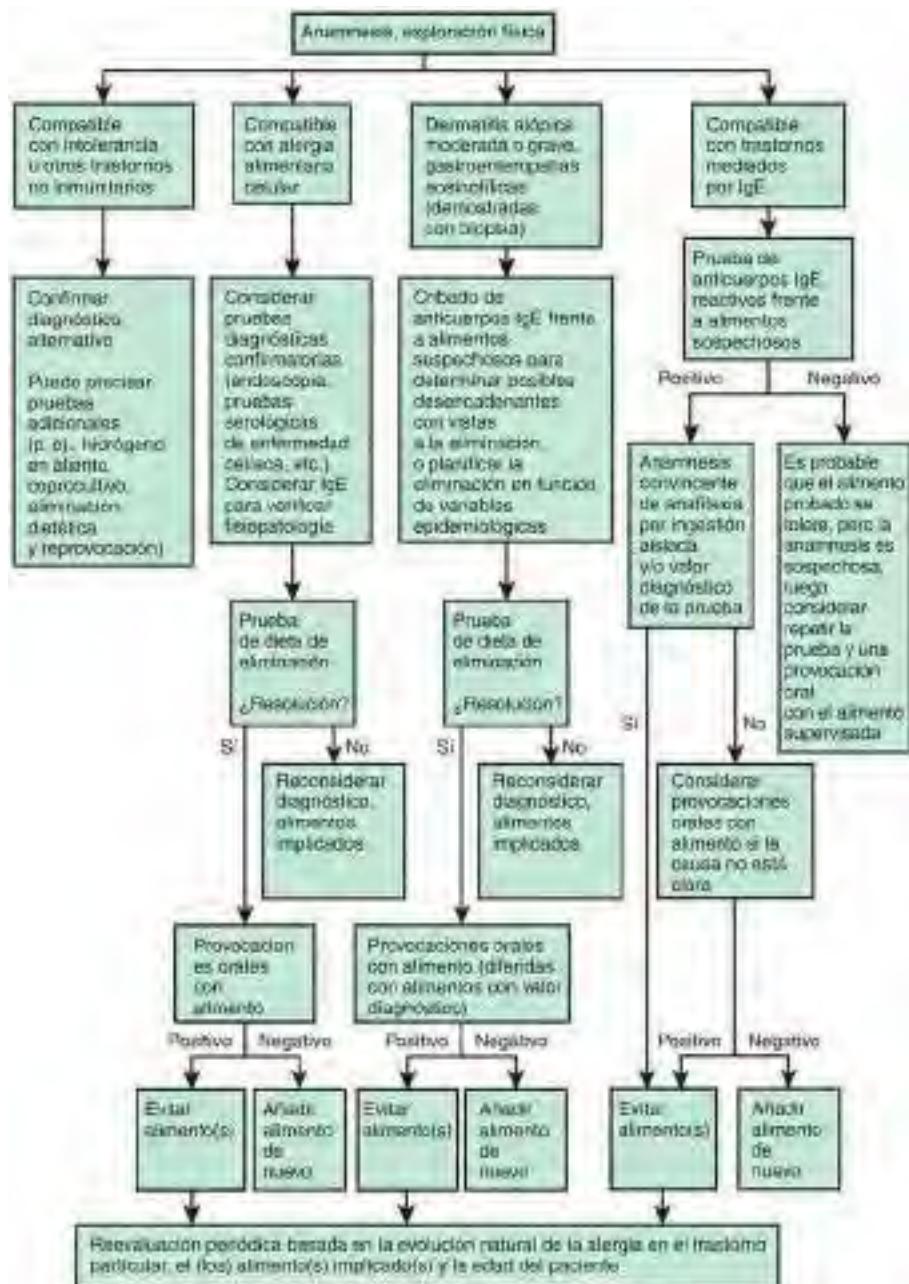


Fig. 176.1 Esquema general para el diagnóstico de la alergia alimentaria. (De Sicherer SH: Food allergy, Lancet 360:701-710, 2002.)

Tabla 176.6 Implicaciones clínicas de las proteínas con reactividad cruzada en la alergia mediada por la IgE

FAMILIA DE ALIMENTOS	RIESGO DE ALERGIA A ≥1 MIEMBRO (% aproximado)	CARACTERÍSTICA(S)
Legumbres	5	Las causas principales de las reacciones son los cacahuetes, la soja, las lentejas, los altramuces y los garbanzos
Frutos secos de árbol (p. ej., almendras, anacardos, avellanas, nueces, nueces de Brasil)	35	Las reacciones suelen ser graves
Pescado	50	Las reacciones pueden ser graves
Marisco	75	Las reacciones pueden ser graves
Cereales	20	
Varios tipos de leche de mamíferos	90	La leche de vaca tiene una reactividad cruzada muy alta con la leche de cabra o la leche de oveja (92%) pero no con la leche de yegua (4%)
Rosaceae (frutas deshuesadas)	55	El riesgo de reacciones a más de tres alimentos relacionados es muy bajo (<10%), los síntomas suelen ser leves (síndrome de alergia oral)
Látex-alimentos	35	En los sujetos alérgicos al látex, los plátanos, los kiwis, los higos, las castañas y los aguacates son las causas principales de reacciones
Alimentos-látex	11	Los sujetos alérgicos a los plátanos, los kiwis, los higos, las castañas y los aguacates pueden tener un mayor riesgo de reacciones al látex

Modificada de Sicherer SH: Food allergy. *Lancet* 360:701-710, 2002.

No existen estudios de laboratorio que ayuden a identificar los alimentos responsables de las reacciones mediadas por células. En consecuencia, la única forma de establecer el diagnóstico son las *dietas de eliminación seguidas de la provocación oral con el alimento*. Los alergólogos con experiencia en el tratamiento de las reacciones alérgicas a alimentos y capaces de tratar la anafilaxia deben ser los encargados de realizar las provocaciones con alimentos. Antes de iniciar una provocación se deben eliminar los alimentos sospechosos de la dieta durante 10-14 días en la alergia alimentaria mediada por IgE y hasta 8 semanas en algunos trastornos mediados por células, como la EEO. Algunos niños con reacciones mediadas por células a la leche de vaca no toleran hidrolizados y deben recibir productos derivados de aminoácidos. Si los síntomas continúan sin cambiar, a pesar de las dietas de eliminación adecuadas, es improbable que la alergia alimentaria sea responsable del trastorno del niño.

TRATAMIENTO

Los únicos tratamientos validados en la alergia a los alimentos son la identificación y eliminación adecuada de los alimentos responsables de las reacciones de hipersensibilidad. Es muy difícil eliminar por completo los alimentos comunes (leche, huevo, soja, trigo, arroz, pollo, pescado, cacahuete y otros frutos secos) por su uso generalizado en diferentes alimentos procesados. La organización profana **Food Allergy Research and Education** (FARE, www.foodallergy.org) proporciona una información excelente para ayudar a los progenitores a enfrentarse a los aspectos prácticos y emocionales que conllevan estas dietas. También están disponibles materiales educacionales validados a través del **Consortium of Food Allergy Research** (www.cofargroup.org).

A los niños con asma y alergia a alimentos mediadas por IgE, alergia a cacahuetes o frutos secos de árbol o antecedentes de reacción grave se les debe proporcionar epinefrina autoinyectable y un plan de urgencias escrito en caso de ingestión accidental (v. cap. 174). Debido a que muchas alergias a alimentos se superan, un alergólogo debería reevaluar periódicamente al niño con el fin de determinar si ha perdido la reactividad clínica. Varios ensayos clínicos están evaluando la eficacia de la inmunoterapia oral, la sublingual y la epicutánea (parche) en el tratamiento de las alergias alimentarias mediadas por la IgE (leche, huevo, cacahuete). La inmunoterapia oral combinada con el tratamiento con anti-IgE (omalizumab) puede ser más segura que la inmunoterapia oral sola. Es más, la mayoría de los niños alérgicos al huevo y a la leche toleran la leche y los huevos como ingredientes de productos horneados, que son sometidos a altas temperaturas. La ingestión regular de productos horneados con leche y huevo parece acelerar la resolución de la alergia a la leche y al huevo. La tabla 176.7 proporciona recomendaciones vacunales para los niños alérgicos al huevo que requieren inmunización.

PREVENCIÓN

Antes se pensaba que evitar las comidas alergénicas y el retraso de su introducción en la dieta prevendría el desarrollo de la alergia pero, probablemente, sea lo opuesto; *el retraso en la introducción de estos alimentos podría aumentar*

el riesgo de alergia, especialmente en niños con dermatitis atópica. Un ensayo de introducción temprana del cacahuete en la dieta, aleatorizado con 640 lactantes de entre 4-11 meses con eczema grave, alergia al huevo, o ambas, consumieron o evitaron el consumo de cacahuete hasta los 60 meses. La introducción temprana del cacahuete disminuyó drásticamente el desarrollo de alergia al cacahuete en niños con alto riesgo de desarrollarla. Una teoría detrás de este enfoque es que la introducción oral temprana del cacahuete induce tolerancia oral que precede a la posible sensibilización al cacahuete a través de la barrera cutánea alterada. Los lactantes con enfermedad atópica de inicio temprano (p. ej., eczema grave) o alergia al huevo en los primeros 4 a 6 meses de vida podrían beneficiarse de la evaluación realizada por un alergólogo o médico capacitado en el manejo de enfermedades alérgicas que diagnostique cualquier alergia alimentaria e introduzca apropiadamente de forma temprana el cacahuete en su dieta. El médico puede realizar una provocación con cacahuete controlada en aquellos que presenten un test dérmico positivo para el cacahuete o una IgE >0,35 kU_A/l en suero específica para el cacahuete, para determinar si son clínicamente reactivos antes de iniciar en casa la introducción del cacahuete de forma segura. Detalles adicionales acerca de la introducción temprana del cacahuete están disponibles en el National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID).*

No hay pruebas suficientes que apoyen la práctica de restringir la dieta materna durante el embarazo o la lactancia materna, o retrasar la introducción de los alérgenos alimentarios importantes en los lactantes de familias atópicas (tabla 176.8). La lactancia materna exclusiva en los primeros 4-6 meses de vida puede reducir las enfermedades alérgicas en los primeros años de vida en los lactantes de riesgo alto de sufrir enfermedades alérgicas. Los alimentos con capacidad alergénica (huevos, leche, trigo, soja, cacahuete/ frutos secos de árbol, pescado) deberían introducirse después de este periodo de lactancia materna exclusiva y así evitarse el desarrollo de alergia a lo largo de la vida. El uso de fórmulas de proteínas del suero hidrolizadas puede ser beneficioso si la lactancia materna no puede continuar durante 4-6 meses o después del destete, especialmente para evitar el eczema en familias de riesgo alto, pero este abordaje sigue siendo polémico. Los **suplementos de probióticos** también pueden reducir la incidencia y la gravedad del eczema. Como algunos **preparados cutáneos** contienen aceite de cacahuete, que puede sensibilizar a los lactantes pequeños, en especial si tienen inflamación cutánea, estos preparados deben evitarse. Dado que la barrera cutánea inflamada/rota es un factor de riesgo para la alergia alimentaria, se están realizando ensayos para mejorar la barrera cutánea desde el nacimiento, usando emolientes y disminuyendo la frecuencia del baño, para reducir la incidencia de dermatitis atópica en neonatos de alto riesgo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

*<https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/guidelines-clinicians-and-patients-food-allergy>.

Tabla 176.7 Recomendaciones de la ACIP y del libro rojo de la AAP para la administración de vacunas a pacientes con alergia al huevo

VACUNA	ACIP, CDC, 2016	AAP, 2016
MMR/MMRV	Puede ser útil	Puede ser útil
Gripe	Se recibe sin precauciones especiales*	Se recibe sin precauciones especiales*
Rabia	Emplear con precaución	No hay recomendaciones específicas
Fiebre amarilla	Contraindicada, pero si es necesario pueden aplicarse protocolos de desensibilización para administrar la vacuna (citando la PI)	Contraindicada, pero si es necesario pueden aplicarse protocolos de desensibilización para administrar la vacuna (citando la PI)

*En 2016, las recomendaciones cambiaron para sugerir que todos los niños con cualquier tipo de gravedad de alergia al huevo reciban la vacuna inyectable contra la gripe según la edad en un entorno médico sin ninguna prueba especial y con las mismas precauciones que las sugeridas para otras vacunas, incluida una observación de 15 minutos periodo y estando en un entorno donde el personal y el equipo estén disponibles para reconocer y tratar reacciones alérgicas y la anafilaxia.

AAP, American Academy of Pediatrics; ACIP, Advisory Committee on Immunization Practices; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; PI, product insert.

De Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al: Guideline for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 126(6):S1-S58, 2010 (Table V, p S31).

Tabla 176.8 Prevención de alergias alimentarias

Lactancia materna exclusivamente durante 4-6 meses
Introduzca alimentos sólidos (complementarios) después de 4-6 meses de lactancia materna exclusiva
Introducir alimentos complementarios de bajo riesgo 1 cada vez
Introduzca alimentos potencialmente altamente alergénicos (pescado, huevos, cacahuete, leche, trigo) poco después de los alimentos de menor riesgo (no es necesario evitarlos ni retrasarlos)
Lactantes con enfermedad atópica de inicio temprano (p. ej., eczema grave) o alergia al huevo en los primeros 4-6 meses de vida
No evite los alimentos alergénicos durante el embarazo o la lactancia
Las fórmulas a base de soja no previenen las enfermedades alérgicas

galactosa- α -1,3-galactosa puede ocurrir tras picaduras de garrapata causada por una reacción cruzada con los antígenos salivales de la garrapata.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de reacciones adversas a fármacos (RAF) en la población general y pediátrica sigue siendo desconocida, aunque los datos procedentes de pacientes hospitalizados muestran que es del 6,7%, con una incidencia del 0,32% de RAF mortales. Es probable que no se comuniquen todas las reacciones a bases de datos como el programa U. S. Food and Drug Administration (FDA) MedWatch (<http://www.fda.gov/medwatch/index.html>). Las reacciones cutáneas son la forma más frecuente de RAF, y la ampicilina, la amoxicilina, la penicilina y la trimetoprima-sulfametoazol (TMP/SMX) son los fármacos más frecuentemente implicados (tablas 177.1 y 177.2). Aunque la mayor parte de las RAF no parecen de naturaleza alérgica, el 6-10% puede atribuirse a un mecanismo alérgico o inmunitario. Es importante señalar que, dada la elevada probabilidad de recurrencia de reacciones alérgicas, estas reacciones son prevenibles y las intervenciones basadas en la tecnología de la información pueden ser especialmente útiles para reducir el riesgo de reexposición.

PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las RAF mediadas por mecanismos inmunitarios se han clasificado de acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs: reacciones de hipersensibilidad inmediata (**tipo I**), reacciones por anticuerpos citotóxicos (**tipo II**), reacciones por inmunocomplejos (**tipo III**) y reacciones de hipersensibilidad retardada (**tipo IV**). Las **reacciones de hipersensibilidad inmediata** se producen cuando un fármaco, o un metabolito de un fármaco, interactúa con anticuerpos IgE específicos contra el medicamento previamente formados y que están unidos a la superficie de los mastocitos tisulares o los basófilos circulantes. El entrecruzamiento de moléculas de IgE adyacente unidas al receptor por el antígeno provoca la liberación de mediadores preformados y recién sintetizados, como la histamina y los leucotrienos, que contribuyen a la aparición de la urticaria, el broncoespasmo y la anafilaxia. En las **reacciones citotóxicas por anticuerpos** participan anticuerpos IgG o IgM que reconocen antígenos de fármacos situados en las membranas celulares. En presencia del complemento sérico, la célula cubierta de anticuerpo es limpiana por el sistema monocitomonocítico o es destruida. Ejemplos de esto son la anemia hemolítica y la trombocitopenia inducidas por fármacos. Las **reacciones por inmunocomplejo** se deben a complejos solubles de medicamentos o sus metabolitos con un ligero exceso de antígeno y anticuerpos IgG o IgM. El inmunocomplejo se deposita en las paredes de los vasos sanguíneos y provoca una lesión al activar la cascada del complemento, como se observa en la enfermedad del suero. Sus manifestaciones clínicas son: fiebre, urticaria, exantema, linfadenopatía y artralgias. Los síntomas suelen aparecer 1-3 semanas después de la última dosis del fármaco causal y desaparecen cuando este, su metabolito, o ambos, también lo hacen del organismo. Las **reacciones de hipersensibilidad retardada** están mediadas por linfocitos T específicos frente al fármaco. La sensibilización suele producirse a través de la vía tópica de administración, lo que da lugar a una dermatitis de contacto alérgica. Los fármacos más frecuentes son la neomicina y los anestésicos locales presentes en los preparados tópicos.

Ciertas RAF, como la fiebre por fármacos y los exantemas morbiliformes que se ven con la ampicilina o la amoxicilina en la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), no resultan fáciles de clasificar. Los estudios apuntan a la intervención de los linfocitos T y los eosinófilos en las reacciones maculopapulares tardías frente a varios antibióticos. Los mecanismos de la

Capítulo 177

Reacciones adversas a los fármacos

Christine B. Cho, Mark Boguniewicz y Scott H. Sicherer

Las reacciones adversas a los fármacos pueden dividirse en reacciones predecibles (tipo A) e impredecibles (tipo B). Las **reacciones predecibles a los fármacos**, incluidos los efectos tóxicos de los mismos, las interacciones entre los medicamentos y los efectos adversos, dependen de la dosis, pueden relacionarse con una acción farmacológica conocida del fármaco y aparecen en pacientes sin una susceptibilidad especial. Las **reacciones impredecibles a los fármacos** son independientes de la dosis, a menudo no se relacionan con las acciones farmacológicas del medicamento y aparecen en pacientes con una predisposición genética. Estas son las reacciones idiosincrásicas, las reacciones alérgicas (de hipersensibilidad) y las seudoalérgicas. Las **reacciones alérgicas** requieren una sensibilización previa, manifiestan signos o síntomas característicos de un mecanismo alérgico subyacente, como la anafilaxia o la urticaria, y se presentan en sujetos con susceptibilidad genética. Pueden aparecer con dosis significativamente menores a los límites terapéuticos. Las **reacciones seudoalérgicas** se parecen a las alérgicas, pero están provocadas por la liberación de los mediadores de los mastocitos y los basófilos no mediadas por IgE. Los antígenos con reactividad cruzada independientes de los fármacos pueden inducir una sensibilización que se manifiesta en forma de alergia a estos. Los pacientes con anafilaxia inducida por el cetuximab tienen anticuerpos IgE específicos frente a galactosa- α -1,3-galactosa en muestras extraídas antes del tratamiento. Este antígeno está presente en la porción ligadora del antígeno de la cadena pesada del cetuximab y es parecido a estructuras del grupo sanguíneo ABO. La sensibilización a

Tabla 177.1

Heterogeneidad de las reacciones alérgicas inducidas por los fármacos

REACCIONES ESPECÍFICAS DE LOS ÓRGANOS	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	EJEMPLOS DE FÁRMACOS CAUSALES
CUTÁNEAS		
Exantemas	Máculas finas difusas y pápulas que evolucionan durante días después del inicio del fármaco	Alopurinol, aminopenicilinas, cefalosporinas, fármacos antiepilepticos y sulfamidas antibacterianas
Urticaria, angioedema	Hipersensibilidad de tipo retardado Inicio a los pocos minutos de administrar el fármaco Posibilidad de anafilaxia A menudo mediada por la IgE	Mediada por la IgE: antibióticos β -lactámicos Mediada por bradicinina: IECA
Erupción fija por fármacos	Placas hiperpigmentadas Recidivan en el mismo lugar de la piel o mucosas	Tetraciclina, sulfonamidas. AINE y carbamazepina
Pústulas	Forma acneica	Forma acneica: corticoides, sirolimus
Vesicular	Pustulosis aguda exantemática generalizada (PAEG) Ampollas tirantes Ampollas flácidas	PAEG: antibióticos, antagonistas del calcio Furosemida, vancomicina Captopril, penicilamina
SSJ	Fiebre, estomatitis erosiva, afectación ocular, máculas purpúricas en la cara y el tronco con <10% de desprendimiento epidérmico	Sulfamidas antibacterianas, antiepilepticos, AINE oxicam y alopurinol
NET	Características similares al SSJ pero >30% de desprendimiento epidérmico La mortalidad puede llegar al 50%	Igual que en el SSJ
Lupus cutáneo	Placas eritematosas/descamativas en fotodistribución	Hidroclorotiazida, antagonistas del calcio, IECA
Hematológicas	Anemia hemolítica, trombocitopenia, granulocitopenia	Penicilina, quinina, sulfamidas
Hepáticas	Hepatitis, ictericia colestásica	Ácido paraaminosalicílico, sulfamidas, fenotiazinas
Pulmonares	Neumonitis, fibrosis	Nitrofurantoína, bleomicina, metotrexato
Renales	Nefrosis intersticial, glomerulonefritis membranosa	Penicilina, sulfamidas, oro, penicilamina, alopurinol
REACCIONES DE MÚLTIPLES ÓRGANOS		
Anafilaxia	Urticaria/angioedema, broncoespasmo, síntomas digestivos, hipotensión	Antibióticos β -lactámicos, anticuerpos monoclonales
DRESS	Reacciones dependientes de la IgE e independientes de la IgE	Antiepilepticos, sulfamidas, minociclina, alopurinol
Enfermedad del suero	Erupción cutánea, fiebre, eosinofilia, disfunción hepática, linfadenopatía	Anticuerpos heterólogos, infliximab
Lupus eritematoso sistémico	Urticaria, artralgias, fiebre	Hidralazina, procainamida, isoniazida
Vasculitis	Artralgias, mialgias, fiebre, malestar general	Hidralazina, penicilamina, propiltiouracilo

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; DRESS, exantema farmacológico con eosinofilia y síntomas sistémicos; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; NET, necrosis epidérmica tóxica; SSJ, síndrome de Stevens-Johnson.

De Khan DA, Solensky R: Drug allergy, J Allergy Clin Immunol 125:S126-S137, 2010 (Table 1, p S127).

hipersensibilidad mediada por los linfocitos T a los fármacos no se conocen bien. Una nueva hipótesis, el **concepto p-i**, indica las interacciones farmacológicas de los fármacos con los receptores inmunitarios como otra clase de hipersensibilidad a los fármacos. En las reacciones alérgicas a los fármacos mediadas por los linfocitos T, la especificidad del receptor del linfocito T (RLT) que el fármaco estimula puede estar dirigida a un compuesto complejo principal de histocompatibilidad (CPH)-péptido con reactividad cruzada. Esta información indica que incluso fármacos nativos con escasa reactividad son capaces de transmitir una señal estimuladora a través del RLT, que activa a los linfocitos T y da lugar a la proliferación, la producción de citocinas y la citotoxicidad. No es obligatorio el contacto previo con el fármaco causal y debe considerarse un mecanismo inmunitario como causa de la hipersensibilidad, incluso en reacciones que se producen con la primera exposición. Tales reacciones se han descrito con los contrastes radiográficos y los relajantes musculares.

Metabolismo del fármaco y reacciones adversas

La mayoría de los fármacos y sus metabolitos no son detectables por el sistema inmunitario hasta que se unen mediante enlaces covalentes a una macromolécula. Este complejo multivalente hapteno-proteína forma un nuevo epítopo inmunógeno que puede provocar respuestas de linfocitos B y T. Las penicilinas y los anticuerpos β -lactámicos relacionados son muy reactivos con las proteínas y pueden haptener directamente los transportadores proteínicos, lo que posiblemente es responsable de la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad inmunitarias frente a esta clase de antibióticos.

El metabolismo incompleto o tardío en algunos fármacos puede dar lugar a metabolitos tóxicos. La hidroxilamina, un metabolito reactivo producido por el citocromo P-450 oxidativo, puede mediar reacciones adversas a las

sulfamidas. Los pacientes que son *acetiladores lentos* parecen tener un mayor riesgo (v. cap. 72). Además, las reacciones cutáneas en pacientes con SIDA tratados con TMP/SMX, rifampicina u otros fármacos pueden ser causadas por una deficiencia de glutatión que dé lugar a metabolitos tóxicos. Las reacciones de tipo enfermedad del suero en las que no se encuentran inmunocomplejos y que son más frecuentes con el cefaclor pueden deberse a una tendencia elevada a una biotransformación hepática de los fármacos en metabolitos tóxicos o inmunógenos.

Factores de riesgo de las reacciones de hipersensibilidad

Los factores de riesgo de las RAF son la exposición previa, la reacción previa, la edad (20-49 años), la vía de administración (parenteral o tópica), la dosis (alta) y el esquema de dosificación (intermitente), así como la predisposición genética (*acetiladores lentos*). No parece que la atopia predisponga a los pacientes a las reacciones alérgicas a sustancias con una masa molecular baja, pero los pacientes atópicos que presentan reacciones alérgicas tienen un mayor riesgo de presentar una reacción grave. Los pacientes atópicos también tendrían un mayor riesgo de sufrir reacciones seudoalérgicas inducidas por contrastes radiológicos. La farmacogenómica desempeña una función importante en la identificación de los sujetos con riesgo de sufrir ciertas reacciones a los medicamentos (v. cap. 72).

DIAGNÓSTICO

Una anamnesis precisa es un primer paso importante para evaluar a un paciente con una posible RAF. Es necesario identificar los medicamentos sospechosos junto a las dosis, vías, fechas de administración y exposiciones previas. Además, una enfermedad renal o hepática puede influir en

Tabla 177.2

Exantemas cutáneos por hipersensibilidad retardada frente a fármacos por categorías

EXANTEMAS MACULOPAPULARES-CUALQUIER FÁRMACO PUEDE PRODUCIR UNA ERUPCIÓN CUTÁNEA TRAS 7-10 DÍAS DE LA PRIMERA DOSIS	
Alopurinol	
Antibióticos: penicilina, sulfamidas	
Antiepilepticos: fenitoína, fenobarbital	
Antihipertensivos: captoril, diuréticos tiacídicos	
Contrastes yodados	
Sales de oro	
Fármacos hipoglucemiantes	
Mepromato	
Fenotiacidas	
Quinina	
EXANTEMA FARMACOLÓGICO CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS (DRESS)	
Anticonvulsivantes: fenitoína, fenobarbital, valproato, lamotrigina	
Antibióticos sulfamidas, minociclina, dapsona, ampicilina, etambutol, isoniazida, linezolid, metronidazol, rifampicina, estreptomicina vancomicina	
Antihipertensivos: amlodipino, captoril	
Antidepresivos: bupropión, fluoxetina	
Alopurinol	
Celecoxib	
Ibuprofeno	
Fenotiazinas	
ERITEMA MULTIFORME/SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON	
Sulfamidas, fenitoína, barbitúricos, carbamazepina, alopurinol, amikacina, fenotiazinas	
Necrosis epidérmica tóxica: igual que eritema multiforme, pero añadiendo acetazolamida, oro, nitrofurantoína, pentazocina, tetraciclina, quinidina	
PUSTULOSIS EXANTEMÁTICA AGUDA GENERALIZADA	
Antibióticos: penicilinas, macrólidos, cefalosporinas, clindamicina, imipenem, fluoroquinolonas, isoniazida, vancomicina, minociclina, doxiciclina, linezolid	
Antipalúdicos: cloroquina, hidroxichloroquina	
Antifúngicos: terbinafina, nistatina	
Anticonvulsivantes: carbamazepina	
Bloqueantes de los canales de calcio	
Furosemida	
Corticoides sistémicos	
Inhibidores de la proteasa	
REACCIONES VASCULARES DE COLÁGENO O TIPO LUPUS	
Procainamida, hidralazina, fenitoína, penicilamina, trimetadiona, metildopa, carbamazepina, griseofulvina, ácido nalidíxico, anticonceptivos orales, propranolol	
ERITEMA NODOSO	
Anticonceptivos orales, penicilina, sulfamidas, diuréticos, oro, clonidina, propranolol, opiáceos	
EXANTEMA FIJO MEDICAMENTOSO	
Fenoltaleína, barbitúricos, oro, sulfamidas, meprobamato, penicilina, tetraciclina, analgésicos	

Ver capítulo 664 y tabla 664.3.

De Duvic M: Urticaria, drug hypersensitivity rashes, nodules and tumors, and atrophic diseases. En Goldman L, Schafer Al, editores: *Goldman-Cecil medicine*, ed 25, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 440.3.

el metabolismo del fármaco. Una descripción detallada de las reacciones pasadas puede dar pistas sobre la naturaleza de la RAF. La tendencia de un fármaco en particular a causar una reacción sospechada puede comprobarse consultando el *Physicians' Desk Reference*, el *Drug Eruption Reference Manual* o directamente al fabricante del medicamento. Es importante, no obstante, recordar que la anamnesis puede no ser fiable y que muchos pacientes están mal diagnosticados como alérgicos a fármacos. Esta etiqueta puede dar lugar a evitar de forma inadecuada fármacos o clases de fármacos necesarios. Además, apoyarse solo en la anamnesis puede llevar a un uso excesivo de

medicamentos reservados para indicaciones especiales, como la vancomicina en pacientes en los que se sospecha alergia a la penicilina. *Aproximadamente el 90% de los pacientes con antecedentes clínicos de alergia a la penicilina no tiene resultados positivos en las pruebas de detección de anticuerpos IgE específicos frente a la penicilina.*

Las pruebas cutáneas son el método más rápido y sensible de demostrar la presencia de *anticuerpos IgE* frente a un alérgeno específico. Pueden realizarse con sustancias de masa molecular alta, antisueros extraños, hormonas, enzimas y toxoides. También se pueden realizar pruebas cutáneas fiables con penicilina, pero no con la mayoría de los demás antibióticos. La mayor parte de las RAF inmunitarias están producidas por metabolitos y no por compuestos adicionales, y no se han definido los metabolitos de la mayoría de los fármacos aparte de la penicilina. Además, muchos metabolitos son inestables o deben combinarse con proteínas grandes para ser útiles en el diagnóstico. Hay que ser cauto a la hora de interpretar los resultados positivos o negativos de las pruebas realizadas con reactivos no estandarizados, ya que algunos fármacos pueden inducir reacciones irritantes inespecíficas. Mientras que una reacción de habón y eritema es sugerente de anticuerpos IgE específicos frente a un medicamento, un resultado negativo de la prueba cutánea no excluye la presencia de tales anticuerpos, porque puede no haberse utilizado el inmunógeno relevante como reactivo de la prueba.

Una respuesta positiva en la prueba cutánea con los determinantes principales o secundarios de la penicilina tiene un valor predictivo positivo (VPP) del 60% de reacción de hipersensibilidad inmediata a la penicilina. En los pacientes en los que las respuestas de las pruebas cutáneas frente a los determinantes principal y secundario de la penicilina son negativas, el 97-99% (dependiendo del reactivo usado) tolera el fármaco sin una reacción inmediata. En la actualidad, se dispone en Estados Unidos del principal determinante de la penicilina en el reactivo bencipeniciloil-polilisina (Pre-Pen), pero la FDA estadounidense no ha aprobado la mezcla de determinantes secundarios. Estudios limitados que han empleado pruebas de suero para la detección de IgE frente a los β-lactámicos indican una especificidad alta (97-100%), pero una sensibilidad baja (29-68%). Los VPP y VPN en las pruebas cutáneas frente a antibióticos diferentes de la penicilina no están bien establecidos. Sin embargo, las respuestas positivas en las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata con concentraciones no irritantes de antibióticos no penicilínicos incluyen un probable riesgo de reacción inmediata con tales fármacos.

Los resultados de las pruebas de Coombs directas e indirectas son a menudo positivos en la anemia hemolítica inducida por fármacos. Se ha visto que los análisis de anticuerpos IgG e IgM específicos se relacionan con una reacción al fármaco en las citoplasmas inmunitarias, pero en la mayoría de las demás reacciones estos análisis no son diagnósticos. En general, muchos más pacientes expresan respuestas inmunitarias humorales o de linfocitos T frente a determinantes farmacológicos que manifestaciones clínicas. La **triptasa sérica** está elevada cuando se desgranulan los mastocitos sistémicos y puede verse en la activación farmacológica de los mastocitos, aunque no es patognomónica de hipersensibilidad a fármacos y se pueden observar concentraciones normales de triptasa en anafilaxias bien definidas. La **prueba del parche** es la técnica más fiable para el diagnóstico de dermatitis de contacto provocada por fármacos aplicados por vía tópica. La **provocación progresiva** es la administración de un fármaco bajo supervisión médica incrementando la dosis de manera más rápida que lo realizado para la desensibilización (ver más tarde) hasta llegar a una dosis terapéutica. Esto puede realizarse cuando el riesgo de reacción es bajo, y es un medio para probar que el fármaco es bien tolerado o para identificar una reacción alérgica o adversa.

TRATAMIENTO

La **desensibilización** específica, que consiste en la administración progresiva de un alérgeno para que las células efectoras se vuelvan menos reactivas, se reserva para los pacientes con anticuerpos IgE frente a un fármaco en particular en los que no existe ningún medicamento alternativo disponible o adecuado. Se han elaborado protocolos específicos para cada fármaco. La desensibilización debe realizarse en un hospital consultando con un alergólogo y disponiendo de equipos de reanimación en todo momento. Aunque son muy frecuentes las complicaciones leves, como el prurito y el exantema, que responden bien a los ajustes de la dosis del fármaco o de los intervalos de la dosis y a los medicamentos para aliviar los síntomas, pueden aparecer también reacciones sistémicas más graves. La desensibilización oral tiene una menor probabilidad de inducir anafilaxia que la administración parenteral. Los protocolos de exposición gradual también se utilizan para reacciones adversas a fármacos no mediadas por IgE, por ejemplo, para pacientes intolerantes a aspirina o a antiinflamatorios no esteroideos (AINE), particularmente aquellos con reacciones respiratorias o erupciones leves por TMP/SMX. No suele recomendarse el tratamiento previo con antihistamínicos ni corticoides. Es importante reconocer que

la desensibilización frente a un fármaco es eficaz solo mientras el fármaco continúe administrándose y que, tras un periodo de interrupción o cese, la hipersensibilidad puede recurrir.

Los pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves no mediadas por la IgE no deberían recibir los fármacos causales, ni siquiera en cantidades pequeñas usadas en las pruebas cutáneas (v. tabla 177.2).

Hipersensibilidad a los β -lactámicos

La penicilina es una causa frecuente de anafilaxia y es responsable de la mayoría de las muertes por anafilaxia producida por fármacos en EE.UU. Si un paciente necesita penicilina y tiene un antecedente sugerente de alergia a este fármaco, es necesario realizarle pruebas cutáneas en busca de IgE específica a penicilina o mejor sus determinantes principales y secundarios. Son importantes las pruebas cutáneas con determinantes secundarios de penicilina porque aproximadamente el 20% de los pacientes con una anafilaxia demostrada no muestra reactividad cutánea al determinante principal. Este se encuentra a la venta (PrePen). La mezcla de determinantes secundarios no está autorizada en la actualidad y se sintetiza como un reactivo de prueba no estandarizado en algunos centros académicos. A menudo se utiliza la penicilina como sustituto de una mezcla de determinantes menores, y puede tener un VPN similar a las pruebas con determinantes principales y secundarios. Los pacientes deben remitirse a un alergólogo para poder realizarles pruebas adecuadas. Si la respuesta en la prueba cutánea es positiva frente a los determinantes principales o secundarios de la penicilina, el paciente debe recibir un antibiótico alternativo que no tenga reactividad cruzada. Si se considera necesaria la administración de penicilina, un alergólogo puede realizar una desensibilización en el marco médico adecuado. Las pruebas cutáneas para detectar IgE específica frente a penicilina no son predictivas de reacciones cutáneas retardadas, ampollosas ni por inmunocomplejos. Además, no parece que las pruebas cutáneas con penicilina sensibilicen al paciente.

Otros antibióticos β -lactámicos, como las penicilinas semisintéticas, las cefalosporinas, los carbacefems y los carbapenems comparten el anillo β -lactámico. Los pacientes con exantema morbiliforme de comienzo tardío con amoxicilina no se consideran en situación de riesgo de sufrir reacciones mediadas por IgE frente a penicilina y no requieren pruebas cutáneas antes de administrar penicilina. Muchos de los pacientes con infecciones por el VEB tratados con ampicilina o amoxicilina pueden experimentar una erupción no pruriginosa. Se producen reacciones similares en pacientes que reciben allopurinol como tratamiento de una elevación del ácido úrico o tienen una leucemia linfocítica crónica. Si el exantema frente a ampicilina o amoxicilina es urticarial o sistémico, o si la anamnesis no está clara, al paciente se le deben realizar pruebas cutáneas con penicilina. Existen informes de anticuerpos específicos frente a cadenas laterales de penicilinas semisintéticas sin la presencia de anticuerpos específicos frente al anillo β -lactámico, aunque todavía no está clara la importancia clínica de tales anticuerpos.

Se han descrito diferentes grados de reactividad cruzada en las pruebas de laboratorio entre las *cefalosporinas* y las penicilinas. Aunque el riesgo de reacciones alérgicas a las cefalosporinas en los pacientes con respuestas positivas en las pruebas cutáneas con penicilina parece bajo (<2%), se han producido reacciones anafilácticas tras la administración de cefalosporinas en pacientes con antecedentes de anafilaxia por penicilina. Si un paciente tiene antecedentes de alergia a penicilina y requiere una cefalosporina, es preferible realizar pruebas cutáneas con los determinantes principales y secundarios de la penicilina para ver si el paciente tiene anticuerpos IgE específicos ante este fármaco. Si los resultados de las pruebas son negativos, el paciente puede recibir más cefalosporina sin mayor riesgo que el que se encuentra en la población general. Si las pruebas son positivas a penicilina se recomienda administrar un fármaco antibiótico alternativo, realizar una provocación gradual y cauta con monitorización adecuada teniendo en cuenta que hay una probabilidad del 2% de inducir una reacción anafiláctica.

y desensibilizar frente a la cefalosporina necesaria. Es más probable que se produzca reactividad cruzada cuando la cefalosporina comparte la misma cadena lateral que la penicilina (tabla 177.3).

Por el contrario, a los pacientes que requieren penicilina y tienen un antecedente de reacción mediada por IgE a una cefalosporina también se les deben realizar pruebas cutáneas con penicilina. Los pacientes con un resultado negativo en la prueba pueden recibir penicilina. Los pacientes con un resultado positivo deben recibir un medicamento alternativo o se les puede desensibilizar con penicilina. En los pacientes con antecedentes de reacción alérgica a una cefalosporina y que requieren otra puede realizarse una prueba cutánea con la cefalosporina requerida teniendo en cuenta que el VPN de esta prueba se desconoce. Si la prueba cutánea frente a la cefalosporina es positiva, el significado de la prueba debe comprobarse en controles para determinar si la respuesta positiva está mediada por IgE o es una respuesta irritante. Los fármacos pueden entonces administrarse mediante una provocación gradual o una desensibilización.

Los *carbapenems* (imipenem y meropenem) son otra clase de antibióticos β -lactámicos con un núcleo bicíclico que muestran un alto grado de reactividad cruzada con penicilina, aunque estudios prospectivos indican que la incidencia de reactividad cruzada en las pruebas cutáneas es de alrededor del 1%. Al contrario que los antibióticos β -lactámicos, los *monobactams* (aztreonam) tienen una estructura anular monocíclica. Se ha visto que los anticuerpos específicos frente al aztreonam se dirigen sobre todo a la cadena lateral; los datos indican que el aztreonam puede administrarse con seguridad a la mayoría de los pacientes con alergia a penicilina. Por otra parte, la administración de aztreonam a un paciente con alergia a la ceftazidima puede asociarse a un mayor riesgo de reacción alérgica debido a la similitud de las cadenas laterales.

Sulfamidas

El tipo más frecuente de reacción a las sulfamidas es una erupción maculopapular que se asocia a menudo con fiebre que aparece 7-12 días después del tratamiento. Se han señalado reacciones inmediatas, incluida la anafilaxia, así como otras reacciones inmunitarias. Las reacciones de hipersensibilidad a las sulfamidas se producen con mucha mayor frecuencia en los sujetos infectados por el VIH. En los pacientes que sufren exantemas maculopapulares tras la administración de sulfamidas se ha visto que son eficaces tanto la provocación gradual como la desensibilización. Estos regímenes no deben utilizarse en sujetos con antecedentes del síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET). Las reacciones de hipersensibilidad a la *sulfasalazina* para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal parecen deberse a su porción sulfapiridina. La desensibilización lenta a lo largo de aproximadamente un mes permite que muchos pacientes toleren el fármaco. Además, las formas orales y en enema de ácido 5-aminosalicílico, que se considera la sustancia farmacológica activa de la sulfasalazina, son tratamientos alternativos eficaces.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Las enfermedades ampollosas mucocutáneas inducidas por fármacos engloban un espectro de reacciones, incluidos el SSJ y la NET (v. caps. 673.2 y 673.3). Mientras su fisiopatología continúa sin comprenderse por completo, se conocen las asociaciones con HLA incluyendo HLA-B*1502 con NET inducido por carbamazepina, y el papel patógeno de los linfocitos T citotóxicos específicos de fármaco y de la granulisina. El desprendimiento epidérmico de <10% es indicativo de SSJ, el de un 30% indica una NET y el de un 10-30% un solapamiento entre los dos síndromes. Las características del SSJ son las máculas purpúricas confluentes en la cara y el tronco y las erosiones mucosas graves y explosivas habitualmente en más de una superficie mucosa, acompañadas de fiebre y síntomas constitucionales. La

Tabla 177.3 Grupos de antibióticos β -lactámicos que comparten las mismas cadenas laterales R1*

Amoxicilina	Ampicilina	Ceftriaxona	Cefoxitina	Cefamandol	Ceftazidima
Cefadroxil	Cefaclor	Cefotaxima	Cefaloridina	Cefonicida	Aztreonam
Cefprozil	Cefalexina	Cefpodoxima	Cefalotina		
Cefatrizina	Cefradina	Cefditoren			
	Cefaloglicina	Ceftizoxima			
	Loracarbef	Cefmenoxima			

*Cada columna representa un grupo con las mismas cadenas laterales R1.

De Solensky R, Khan DA: Drug allergy: an updated practice parameter, Ann Allergy Asthma Immunol 105:273e1-273e78, 2010 (Table 16, p 273e49).

afectación ocular puede ser particularmente grave y el hígado, los riñones y los pulmones también pueden afectarse. La NET, que parece relacionarse con una apoptosis de los queratinocitos, se manifiesta en forma de áreas generalizadas de eritema confluyente seguidas de necrosis y desprendimiento epidérmicos con una afectación intensa de las mucosas. La biopsia cutánea diferencia la rotura subepidérmica característica de la NET de la intraepidérmica característica del síndrome de la piel escalada inducida por toxinas estafilocócicas. El riesgo de infección y la mortalidad permanecen elevados, pero se han demostrado mejores resultados mediante la retirada inmediata del fármaco implicado, la rápida derivación a una unidad de cuidados intensivos o de quemados, y medidas de soporte vital agresivas. La gestión adicional se revisa en el Capítulo 673.3.

Hipersensibilidad a fármacos antirretrovirales

Se ha observado un número cada vez mayor de RAF a los fármacos antirretrovirales, como los inhibidores de la transcriptasa inversa, los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la fusión. La hipersensibilidad al abacavir es una reacción multiorgánica, potencialmente mortal, bien reconocida que se produce en los niños infectados por VIH. La reacción es independiente de la dosis y suele comenzar a los 9-11 días del inicio del tratamiento farmacológico. La reprovocación puede acompañarse de una hipotensión significativa y puede provocar la muerte (frecuencia del 0,03%) y, por ello, la hipersensibilidad al abacavir es una contraindicación absoluta para cualquier uso posterior. La profilaxis con prednisolona no parece evitar las reacciones de hipersensibilidad al abacavir. Y lo que es importante, la predisposición genética parece conferirla el alelo HLA-B*5701, con un VPP >70% y un VPN del 95-98%. El cribado genético sería rentable en poblaciones blancas, pero no en poblaciones de descendientes de africanos o asiáticos, en las que la frecuencia del alelo HLA-B*5701 es <1%.

Antineoplásicos

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad a los antineoplásicos, incluidos los anticuerpos monoclonales. La desensibilización rápida a diversos fármacos no relacionados, incluidos el carboplatino, el paclitaxel y el rituximab, puede conseguirse con seguridad en un protocolo de 12 pasos. Hay que destacar que este abordaje parece satisfactorio en las reacciones mediadas o no por la IgE.

Sustancias biológicas

Disponemos de un número creciente de sustancias biológicas para tratar enfermedades autoinmunitarias, alérgicas, cardiovasculares, infecciosas y neoplásicas. Su uso puede asociarse a diversas RAF, incluidas las de hipersensibilidad. Dada la aparición de anafilaxia, incluidos casos con comienzo retardado y progresión prolongada en los informes de acontecimientos adversos posteriores a su comercialización, la FDA publicó una advertencia sobre el riesgo de anafilaxia y la necesidad de vigilar el uso del omalizumab (v. cap. 169).

Vacunas

La alergia a las vacunas puede darse debido a una reacción a varios componentes de la vacuna. Se ha demostrado que la vacuna contra el sarampión-parotiditis-rubéola (SPR) es segura en los pacientes alérgicos al huevo (aunque pueden aparecer reacciones infrecuentes a la gelatina o la neomicina). El contenido de ovoalbúmina de la vacuna contra la gripe es extremadamente bajo. No se recomiendan pruebas cutáneas con la vacuna contra la gripe en los pacientes alérgicos al huevo, pero pueden ser útiles si se sospecha que hay alergia a la propia vacuna. Los pacientes alérgicos al huevo no parecen presentar un riesgo más elevado de reactividad frente a la vacuna de la gripe que el que presentan los pacientes sin alergia al huevo, y se les debe administrar de la forma habitual tras el mismo periodo de espera de 15 minutos sugerido para otras vacunas y en una zona adecuadamente preparada para tratar la anafilaxia.

Fármacos perioperatorios

Las reacciones anafilactoides (anafilaxia no mediada por IgE) que se producen durante la anestesia general pueden deberse a los fármacos inductores (tiopental) o los relajantes musculares (suxametonio, pancuronio). Los relajantes musculares con un amonio cuaternario (suxametonio) pueden actuar como antígenos bivalentes en las reacciones mediadas por IgE. Los resultados negativos de las pruebas cutáneas no predicen necesariamente qué fármaco se tolerará. Siempre debe tenerse en cuenta la alergia al látex en el diagnóstico diferencial de una reacción perioperatoria.

Anestésicos locales

Las RAF asociadas a los anestésicos locales suelen ser, sobre todo, reacciones tóxicas por una absorción rápida del fármaco, una inyección intravenosa

(i.v.) inadvertida o una sobredosis. Los anestésicos locales se clasifican como esteroides del ácido benzoico (grupo I) o amidas (grupo II). El grupo I comprende benzocaína y procaina; el grupo II incluye lidocaína, bupivacaína y mepivacaína. En la sospecha de alergia a los anestésicos locales, pueden realizarse pruebas cutáneas seguidas de una provocación gradual o utilizar un anestésico de un grupo diferente.

Insulina

La administración de insulina se ha asociado a un espectro RAF, como las sistémicas y locales mediadas por IgE, la anemia hemolítica, la enfermedad del suero y la hipersensibilidad retardada. En general, la insulina humana es menos alergénica que la porcina, que a su vez lo es menos que la bovina pero, en algunos pacientes, las insulinas porcina o bovina pueden ser las menos alergénicas. Los pacientes tratados con insulina no humana han presentado reacciones sistémicas a la insulina humana recombinante incluso tras la primera exposición. Más del 50% de los pacientes que reciben insulina sintetizada anticuerpos frente al preparado de esta, aunque puede no haber ninguna manifestación clínica. Las reacciones cutáneas locales no suelen requerir tratamiento y se resuelven continuando la administración de insulina, posiblemente debido a los anticuerpos IgG bloqueantes. Las reacciones locales más graves pueden tratarse con antihistamínicos o dividiendo la dosis de insulina en dos zonas de administración separadas. Las reacciones locales frente al componente protamina de la insulina Hagedorn protamina neutra pueden evitarse cambiando a insulina lenta. Las reacciones de tipo inmediato a la insulina, como la urticaria y el choque anafiláctico, son infrecuentes y casi siempre se producen tras reiniciar el tratamiento con insulina en pacientes sensibilizados.

Este tratamiento no debe interrumpirse si se produce una reacción sistémica a la insulina; es esencial continuarlo. Las pruebas cutáneas pueden identificar los preparados de insulina menos antigenicos. La dosis tras una reacción sistémica suele reducirse a un tercio y las dosis sucesivas se aumentan en incrementos de 2-5 unidades hasta que se alcanza la dosis que controle la glucosa. Si el tratamiento con insulina se interrumpe durante >24-48 horas es necesario realizar pruebas cutáneas con insulina y una desensibilización.

La **resistencia inmunitaria** suele producirse cuando el paciente tiene títulos altos de anticuerpos, sobre todo IgG frente a la insulina. Se produce una rara forma de resistencia a la insulina causada por anticuerpos circulantes frente a los receptores lisosomales de esta en la acantosis pigmentaria y en la lipodistrofia. Puede haber alergia coexistente a la insulina en hasta una tercera parte de los pacientes con resistencia a la insulina. A alrededor de la mitad de los pacientes afectados le resulta beneficioso cambiar a un preparado de insulina menos reactivo, en función de las pruebas cutáneas.

Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos

El síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos, o **DRESS** (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, o exantema farmacológico con eosinofilia y síntomas sistémicos), es un síndrome potencialmente mortal que se ha descrito sobre todo con antiepilepticos, aunque pueden estar implicados otros muchos fármacos (v. [tablas 177.1 y 177.2](#)). Se caracteriza por fiebre, erupción maculopapular, edema facial, eosinofilia, linfadenopatía generalizada y la afectación potencialmente mortal de uno o más órganos, generalmente el riñón y el hígado. El inicio se retraza a menudo semanas tras el inicio de la administración del fármaco. Se ha asociado a la reactivación del virus del herpes humano 6. El tratamiento es la retirada del fármaco, los esteroides sistémicos y los cuidados de apoyo, pero los síntomas pueden empeorar o persistir durante semanas o meses después de que el fármaco se haya retirado.

Síndrome del hombre rojo

El síndrome del hombre rojo se debe a la liberación inespecífica de histamina y se ha descrito más comúnmente tras la administración de vancomicina i.v. Puede evitarse reduciendo la velocidad de infusión de la vancomicina y administrando previamente bloqueantes del receptor H₁.

Contrastes radiográficos

Durante la administración intravascular de contrastes radiográficos, o durante las mielografías o pielografías retrógradas, pueden producirse reacciones anafilactoides. No se ha definido ningún mecanismo patogénico único, pero es probable que la activación del mastocito sea responsable de la mayor parte de estas reacciones. También se ha descrito la activación del complemento. No existen pruebas de que la sensibilidad al pescado o al yodo predisponga a las reacciones a los contrastes radiográficos. No se dispone de pruebas predictivas. Los pacientes que tienen perfiles atópicos, que

utilizan β -bloqueantes y que han sufrido reacciones anafilactoides previas tienen un mayor riesgo. Deben considerarse otras alternativas diagnósticas o administrar contrastes radiográficos de osmolalidad baja con un régimen previo que incluya prednisona oral, difenhidramina y salbutamol con o sin cimetidina o ranitidina.

Analgésicos opiáceos

Los opiáceos como la morfina y otros relacionados pueden inducir una desgranulación directa de los mastocitos. Los pacientes pueden experimentar prurito generalizado con urticaria y en ocasiones sibilancias. Si hay antecedentes indicativos y es necesaria una analgesia debe considerarse un fármaco no opiáceo. Si esta intervención no controla el dolor, una opción es cambiar a otro opiáceo.

Ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos

El ácido acetilsalicílico y los AINE pueden provocar reacciones anafilactoides o urticaria y angioedema en niños y rara vez asma con o sin rinoconjuntivitis en adolescentes. No hay ninguna prueba cutánea ni de laboratorio que identifique a los pacientes que pueden reaccionar a la aspirina u otros AINE. Una vez que se ha establecido la intolerancia a la aspirina o al AINE, las opciones son la evitación y la desensibilización farmacológica y la continuación del tratamiento después con aspirina o AINE, si está indicado. Varios estudios indican que la mayoría de los pacientes con reacciones adversas inducidas por AINE toleran los inhibidores de la ciclooxygenasa 2.

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

Enfermedades reumáticas en la infancia (enfermedad del tejido conectivo, enfermedades collagenovasculares)

PARTE
XV

Capítulo 178

Evaluación en caso de sospecha de enfermedad reumática

C. Egle Rabinovich

Las enfermedades reumáticas se definen por la constelación de los resultados de la exploración física, los marcadores autoinmunitarios y otras pruebas serológicas, el estudio anatopatológico del tejido y las radiografías. Se han definido criterios diagnósticos en la mayoría de las enfermedades reumáticas. El reconocimiento de los patrones clínicos sigue siendo esencial para el diagnóstico, porque no hay pruebas diagnósticas únicas y los resultados pueden ser positivos sin enfermedad. Para complicar más el diagnóstico, los niños a veces presentan criterios parciales que evolucionan a lo largo del tiempo o son característicos de más de una enfermedad reumática (**síndromes solapados**). Los principales imitadores de las enfermedades reumáticas son las **infecciones** y los **tumores malignos**, pero también las enfermedades metabólicas, traumatológicas, deficiencias inmunitarias, enfermedades autoinflamatorias y el dolor crónico. Es esencial excluir los posibles trastornos imitadores antes de iniciar el tratamiento mediante un diagnóstico de sospecha, especialmente con corticoides. Después de una evaluación cuidadosa que excluya las causas no reumáticas, debería considerarse la remisión a un reumatólogo pediátrico para confirmar el diagnóstico y el tratamiento.

SÍNTOMAS INDICATIVOS DE ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Las enfermedades reumáticas no tienen síntomas clásicos, pero se pueden considerar síntomas frecuentes el dolor en las articulaciones, la fiebre, la astenia y los exantemas. Los signos y síntomas expuestos facilitan la evaluación y limitan las pruebas innecesarias. Una vez que se ha elaborado un diagnóstico diferencial apoyado en la anamnesis y en los datos obtenidos en la exploración física, un estudio directo ayuda a determinar el diagnóstico.

Las **artralgias** son habituales durante la infancia y una razón frecuente de remisión a los reumatólogos pediátricos. Las artralgias sin síntomas físicos de artritis denotan infecciones, tumores malignos, enfermedades traumatológicas, síndromes benignos o síndromes dolorosos como la fibromialgia (**tabla 178.1**). Aunque las enfermedades reumáticas pueden manifestarse en forma de artralgias, la **artritis** es el factor predisponente más fuerte de enfermedad reumática y una razón para la remisión a un reumatólogo pediátrico. La coincidencia del dolor articular con síntomas asociados como la mala calidad del sueño y las interferencias con las actividades de la vida normal proporciona pistas importantes. La mala calidad del sueño, el dolor articular generalizado con debilidad que empeora con la actividad, las ausencias escolares y los datos normales obtenidos en el laboratorio y en la exploración física de un adolescente hacen pensar en un **síndrome doloroso** (p. ej., fibromialgia). Si la artralgia va acompañada por sequedad cutánea, pérdida de cabello, astenia, trastornos de crecimiento o intolerancia al frío, se justifica estudiar la **enfermedad tiroidea**. Las interrupciones del sueño durante la noche por el dolor agudo junto a la

disminución de plaquetas o de leucocitos, o, alternativamente, un recuento muy alto de leucocitos, pueden conducir a un diagnóstico de tumor maligno, especialmente en lesiones que ocupan la médula como la **leucemia linfocítica aguda** y el **neuroblastoma**. El dolor durante la actividad física indica un problema mecánico como un síndrome por uso excesivo o una enfermedad traumatológica. Una adolescente que presente dolor en la rodilla agravado al subir escaleras y distensión rotuliana probablemente tenga un **síndrome rotulofemoral**. Es probable que los niños de entre 3 y 10 años con dolor episódico durante la noche después de un aumento de la actividad física durante el día que se alivia con la fricción, pero que a la mañana siguiente no cojean ni presentan otros síntomas, tengan **dolores del crecimiento**. A menudo hay antecedentes familiares positivos de dolores del crecimiento, que pueden ayudar en el diagnóstico. El dolor intermitente en un niño, especialmente si es una niña de 3 a 10 años, que aumenta con la actividad y se acompaña de articulaciones hiperextensibles en un reconocimiento médico, probablemente sea un **síndrome benigno por hipermovilidad**. Muchas enfermedades que cursan con fiebre provocan artralgias que mejoran cuando se normaliza la temperatura, y dichas artralgias son parte de los criterios diagnósticos de la **fiebre reumática aguda** (FRA; v. cap. 210.1).

Las artralgias también pueden ser un síntoma de presentación en el **lupus eritematoso sistémico** (LES) pediátrico, y también en la artritis crónica infantil y la **artritis idiopática juvenil** (AIJ). Es interesante señalar que muchos niños con AIJ no manifiestan síntomas articulares durante la presentación. Otros síntomas más indicativos de artritis son la hipertonia matutina, la inflamación articular, la limitación de la amplitud del movimiento, el dolor con el movimiento articular, la alteración en el modo de caminar, la fiebre y la astenia o la rigidez después de la inactividad física (*fenómeno de gelificación*). No puede hacerse un diagnóstico de AIJ si no se observa artritis en la exploración física (v. caps. 180 y 181). No hay pruebas diagnósticas de laboratorio de la AIJ ni de otras artritis crónicas en la infancia.

La **astenia** no es un síntoma específico que pueda indicar la presencia de una enfermedad reumática, pero es muy común en causas no reumáticas como las infecciones víricas, los síndromes dolorosos, la depresión y los tumores malignos. La astenia, en lugar de los síntomas específicos de debilidad muscular, es un síntoma muy frecuente en la **dermatomiositis juvenil** (DMJ). También está presente con frecuencia en el LES, la vasculitis y las artritis crónicas infantiles. La astenia acentuada que incapacita la asistencia al colegio es más indicativa del síndrome de fatiga crónica, de la fibromialgia pediátrica y de otros síndromes de fibromialgia.

SÍGNOS INDICATIVOS DE ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Es necesario realizar una exploración física completa en cualquier niño en que se sospeche una enfermedad reumática, porque estas llevan asociados síntomas físicos sutiles que refinarán aún más el diagnóstico diferencial. Además, muchas enfermedades reumáticas tienen efectos multiorgánicos, y una evaluación escalonada debería intentar delimitar la extensión de los órganos afectados (p. ej., cutánea, articular, muscular, hepática, renal, cardiopulmonar).

La presencia de un **exantema malar fotosensible** que evite los pliegues nasolabiales es indicativo de un LES (**tabla 178.2**; v. **fig. 183.1A**), especialmente en las adolescentes. Un exantema facial difuso es más indicativo de una DMJ. Un exantema hiperqueratósico en la cara o alrededor de los pabellones auriculares de una adolescente de raza negra puede representar lupus eritematoso (v. **fig. 183.1D**). Un exantema purpúrico palpable en las superficies extensoras de las extremidades inferiores señala una **púrpura de Henoch-Schönlein** (v. **fig. 192.2A**). Los exantemas purpúricos menos localizados y las petequias

Tabla 178.1 Síntomas indicativos de enfermedades reumáticas

SÍNTOMA	ENFERMEDAD(ES) REUMÁTICA(S)	POSIBLES ENFERMEDADES NO REUMÁTICAS QUE PROVOCAN SÍNTOMAS PARECIDOS
Fiebre	AIJ diseminada, LES, vasculitis, fiebre reumática aguda, sarcoidosis, EMTC	Tumores malignos, síndromes infecciosos y postinfecciosos, enfermedad inflamatoria intestinal, síndromes con fiebre periódica, enfermedad de Kawasaki, PHS
Artralgias	AIJ, LES, fiebre reumática, DMJ, esclerodermia, sarcoidosis	Hipotiroidismo, traumatismo, endocarditis, otras infecciones, síndromes dolorosos, dolor del crecimiento, neoplasias malignas, síndromes por uso excesivo
Debilidad	DMJ, miositis secundaria a LES, EMTC y esclerodermia localizada profunda	Distrofias musculares, miopatías metabólicas y de otros tipos, hipotiroidismo
Dolor torácico	Artritis idiopática juvenil, LES (con costocondritis o pericarditis asociadas)	Costocondritis (aislada), fracturas costales, pericarditis vírica, crisis de pánico, hiperventilación
Dolor de espalda	Espondiloartropatía, espondiloartritis anquilosante juvenil	Aplastamiento vertebral, discitis, tumor intrarráquideo, espondilólisis, espondilolistesis, tumor maligno localizado en la médula espinal, síndromes de dolor, osteomielitis, espasmos musculares, traumatismos
Astenia	LES, DMJ, EMTC, vasculitis, AIJ	Síndromes dolorosos, infecciones crónicas, síndrome con astenia crónica, depresión

AIJ, artritis idiopática juvenil; DMJ, dermatomiositis juvenil; EMTC, enfermedad mixta del tejido conjuntivo; LES, lupus eritematoso sistémico; PHS, púrpura de Henoch-Schönlein.

Tabla 178.2 Signos indicativos de enfermedades reumáticas

SIGNOS	ENFERMEDADES REUMÁTICAS	COMENTARIOS	CAUSAS NO REUMÁTICAS
Erupción malar	LES, DMJ	El LES respeta clásicamente los pliegues nasolabiales	Quemaduras solares, parvovirus B19 (quinta enfermedad), enfermedad de Kawasaki
Úlceras orales	LES, enfermedad de Behçet	La enfermedad de Behçet también se acompaña de úlceras genitales	Infección por VHS, síndrome de PFAPA
Exantema purpúrico	Vasculitis, p. ej., vasculitis asociada a ANCA, PSH	La PSH empieza de manera característica como lesiones pequeñas en las extremidades inferiores y las nalgas que se unen	Meningococemia, trombocitopenia, trastornos en la coagulación
Pápulas de Gottron	DMJ	Buscar exantema heliotropo y telangiectasias periungueales	Psoriasis, eccema
Artritis	Artritis idiopática juvenil, LES, vasculitis, PSH, EMTC, esclerodermia, fiebre reumática aguda, artritis reactiva	Inflamación articular crónica (>6 semanas) necesaria para el diagnóstico de la artritis crónica en la infancia; EMTC asociada a un engrosamiento difuso de las manos	Artritis posvírica, artritis reactiva, traumatismo, infección, enfermedad de Lyme, enfermedad de Kawasaki, tumor maligno, síndromes por uso excesivo

ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; DMJ, dermatomiositis juvenil; EMTC, enfermedad mixta del tejido conjuntivo; LES, lupus eritematoso sistémico; PFAPA, fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis; PHS, púrpura de Henoch-Schönlein; VHS, virus del herpes simple.

aparecen en las vasculitis sistémicas o en las drusas sanguíneas, incluidas las coagulopatías. En las vasculitis y en el LES se observan pápulas eritematosas en las palmas que no blanquean a la presión, al igual que en la endocarditis. Las pápulas de Gottron (v. fig. 184.2) y el exantema heliotropo (v. fig. 184.1), junto a los exantemas eritematosos en los codos y las rodillas, son patognomónicos de la DMJ. La dilatación de las asas capilares del lecho ungual (telangiectasias periungueales; v. fig. 184.3) son habituales en la DMJ, la esclerodermia y el fenómeno de Raynaud secundario. Un exantema macular evanescente asociado a fiebre es parte de los criterios diagnósticos de la artritis diseminada inicial (v. fig. 180.12). La sensibilidad al sol o los exantemas fotosensibles son indicativos de LES o DMJ, pero también pueden estar provocados por antibióticos.

Las aftas bucales forman parte de los criterios diagnósticos del LES y de la enfermedad de Behçet (v. fig. 183.1C); las aftas nasales indoloras y las máculas eritematosas en la bóveda del paladar son frecuentes en el LES. La pérdida de cartílago en la nariz, que provoca una deformidad nasal en silla de montar, está presente de forma habitual en la granulomatosis con polivasculitis (llamada habitualmente granulomatosis de Wegener; v. fig. 192.8), pero también se observa en la policondritis recidivante y en la sífilis. La alopecia puede asociarse al LES, pero también se ha encontrado en la esclerodermia localizada (v. fig. 185.4) y en la DMJ. El **fenómeno de Raynaud** puede ser un trastorno idiopático benigno primario o un síntoma de los niños con esclerodermia, lupus, enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC) o un síndrome solapado. La linfangiopatía generalizada está presente en muchas enfermedades reumáticas, entre ellas el LES, la AIJ poliarticular y la AIJ sistémica. Las pupilas irregulares pueden representar el comienzo temprano y desconocido de una **uveítis** asociada a una AIJ. La conjuntiva eritematosa puede ser un resultado de la uveítis o de la episcleritis asociada a la AIJ, el LES, la sarcoidosis, la espondiloartropatía o la vasculitis.

El roce pericárdico y la ortopnea hacen pensar en una **pericarditis**, que se observa a menudo en la AIJ diseminada, el LES y la sarcoidosis. La dilatación arterial coronaria es muy indicativa de la enfermedad de Kawasaki, pero también puede observarse en la artritis sistémica y en otras formas de vasculitis.

sistémica. La enfermedad pulmonar intersticial, indicada por disnea durante la actividad física o la aparición de crepitantes basílares con una disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, tiene lugar en el LES, la EMTC y la esclerodermia generalizada. Los síntomas compatibles con puntos hemorrágicos pulmonares señalan a la granulomatosis con poliangitis, la angiitis microscópica o el LES. Los aneurismas vasculares pulmonares son indicativos de una enfermedad de Behçet.

La **artritis** se define por la presencia de tumefacción intraarticular o dos o más de los síntomas siguientes observados en la exploración articular: dolor con el movimiento, pérdida de movimiento, eritema y calor. Hay artritis en todos los síndromes artíticos infantiles crónicos, junto al LES, la DMJ, la vasculitis, la enfermedad de Behçet, la sarcoidosis, la enfermedad de Kawasaki y la púrpura de Henoch-Schönlein. Las causas no reumáticas de artritis son los tumores malignos, la artritis séptica, la enfermedad de Lyme, la osteomielitis, las infecciones víricas (p. ej., la rubéola, la hepatitis B, el parvovirus B19, Chikungunya) y las causas postinfecciosas como el virus de Epstein-Barr (VEB), la FRA y la artritis reactiva. La FRA tiene de forma característica una artritis dolorosa migratoria (en las últimas horas del día). El dolor a la palpación de los huesos largos es indicativo de un tumor maligno. Deberían realizarse pruebas musculares específicas de la debilidad a cualquier niño con astenia o que presente dificultad para realizar las tareas diarias, ya que ambos síntomas pueden ser manifestaciones de una inflamación muscular.

PRUEBAS DE LABORATORIO

No hay pruebas de cribado características para las enfermedades reumáticas. Una vez que se establezca un diagnóstico diferencial podrán realizarse las pruebas apropiadas (tablas 178.3 y 178.4). Los estudios iniciales generalmente se realizan en los laboratorios locales habituales. Las pruebas de cribado de anticuerpos específicos pueden realizarse en laboratorios comerciales, pero suele ser necesario confirmar los resultados en un laboratorio de inmunología terciario.

Tabla 178.3 Especificidad de los autoanticuerpos y enfermedades asociadas

ANTICUERPO	ENFERMEDAD	PREVALENCIA (%)	ESPECIFICIDAD
Anticuerpo antinuclear (ANA)	LES, artritis reumatoide juvenil, dermatomiositis, esclerodermia, artritis psoriásica, EMTC	—	Asociado al incremento del riesgo de uveítis en la AIJ y en la artritis psoriásica Hasta el 30% de los niños con ANA positivos carecen de enfermedades reumáticas subyacentes
ADN bicatenario (ADNbC)	LES	60-70	Muy específico del LES; asociado a lupus renal
Smith (Sm)	LES	20-30	Muy específico del LES; asociado a lupus renal
Músculo liso (Sm)	Hepatitis autoinmunitaria	—	—
Pm-Scl (polimiositis-esclerodermia)	Esclerodermatomiositis	—	—
SSA (Ro)	LES, síndrome de Sjögren	25-30	Asociado a lupus neonatal, lupus cutáneo subagudo, trombocitopenia
SSB (La)	LES, síndrome de Sjögren	25-30	Generalmente coexiste con los anticuerpos anti-SSA
Proteína ribonucleasa (PRN)	EMTC, LES	30-40	Indicativo de EMTC a menos que se encuentren criterios de LES
Histona	Lupus inducido por fármacos, LES	—	—
Centrómero	Esclerodermia cutánea limitada	70	No es específico de esclerodermia generalizada
Topoisomerasa I (Scl-70)	Esclerodermia generalizada	—	Poco frecuente en la infancia
Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)	Vasculitis	—	—
Citoplasmico (cANCA)/PR3-ANCA		—	cANCA asociados a granulomatosis de Wegener, fibrosis quística
Perinuclear (pANCA)/MPO-ANCA		—	pANCA asociados a poliangeítis microscópica, poliarteritis nodosa, LES, enteropatía inflamatoria, fibrosis quística, colangitis esclerosante primaria, púrpura de Henoch-Schönlein, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Churg-Strauss
Antiproteínas citrulinadas (ACPA), también denominado antiproteínas cíclicas citrulinadas (anti-CCP)	AIJ FR positivo	50-90	Específico para AIJ (FR +), puede ser positivo antes que FR

AIJ, artritis idiopática juvenil; EMTC, enfermedad mixta del tejido conjuntivo; FR, factor reumatoide; LES, lupus eritematoso sistémico; MPO-ANCA, antimieloperoxidasa; PR3-ANCA, antiproteína 3.

Adaptada de Aggerwal A: Clinical application of test used in rheumatology, *Indian J Pediatr* 69:889-892, 2002.

Tabla 178.4 Evaluación basada en un diagnóstico sospechoso de enfermedad reumática

SOSPECHA DE ENFERMEDAD(ES) REUMÁTICA(S)	EVALUACIÓN INICIAL	EVALUACIÓN POSTERIOR	EVALUACIÓN POR SUBESPECIALIDAD
Lupus eritematoso sistémico (LES), Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)	HEM, VSG, ANA, ALT, AST, CPK, creatinina, albúmina, proteínas totales, análisis de orina, PA, perfil tiroideo	Si los resultados de ANA son positivos: Ac anti-SSA (Ro), anti-SSB (La), anti-Smith y anti-RNP; Ac anti-ADNbC, C3, C4, Coombs, proteína/creatinina en orina, RxT	Ac antifosfolípidicos, anticoagulante lúpico, antiglucoproteína β_2 , ecocardiografía; considerar la biopsia renal, PFP, broncoscopia con lavado, TCAR torácica; considerar biopsia pulmonar
Dermatomiositis juvenil (DMJ)	HEM, CPK, ALT, AST, LDH, aldolasa, ANA; estudio de reflejo nauseoso	Considerar RM de músculo	Considerar electromiografía y posible biopsia muscular, PFP, estudio de deglución, neopterina sérica
Artritis idiopática juvenil (AIJ)	HEM, VSG, creatinina, ALT, AST, considerar antestreptolisina O/anti-ADNasa B en artritis inducida por estreptococo, títulos frente a virus de Epstein-Barr, títulos de Lyme, títulos de parvovirus B19, radiografía simple de articulaciones	Considerar los títulos de Ac frente a microorganismos infecciosos poco habituales, derivado proteínico purificado, FR, ANA, HLA-B27, anti-CCP	RM
Granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener)	HEM, ANCA, AST, ALT, albúmina, creatinina, VSG, análisis de orina, RxT, PA	Proteína/creatinina en orina, Ac antimieloperoxidasa y antiproteína 3, PFP	Broncoscopia con lavado, TCAR torácica; considerar biopsias renal y pulmonar

Tabla 178.4 Evaluación basada en un diagnóstico sospechoso de enfermedad reumática (cont.)

SOSPECHA DE ENFERMEDAD(ES) REUMÁTICA(S)	EVALUACIÓN INICIAL	EVALUACIÓN POSTERIOR	EVALUACIÓN POR SUBESPECIALIDAD
Sarcoidosis	HEM, electrólitos, AST, ALT, albúmina, creatinina, calcio, fósforo, ECA, PA	RxT, PFP	Considerar pruebas para el síndrome de Blau en lactantes (v. cap. 184); TCAR torácica; considerar biopsia renal y pulmonar
Esclerodermia localizada	Biopsia cutánea, HEM, VSG		IgG sérica, ANA, FR, Ac frente a ADNmc, Ac antihistona, CPK
Esclerodermia generalizada	ANA, HEM, VSG, PA, AST, ALT, CPK, creatinina, RxT	Anti-Scl70, PFP	TCAR torácica, ecocardiografía, series radiográficas de la parte superior GI

Ac, anticuerpo; ALT, alanina transaminasa; ANA, anticuerpos antinucleares; ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; anti-ADNbc, anticuerpos contra ADN bicatenario; AST, aspartato transaminasa; CCP, proteínas cíclicas citrulinadas; CPK, creatina fosfocinasa; ECA, enzima convertidora de angiotensina (elevada normalmente en la infancia; interpretar con precaución); FR, factor reumatoide; GI, gastrointestinal; HEM, hemograma completo con recuento diferencial; LDH, lactato deshidrogenasa; PA, presión arterial; PFP, pruebas de función pulmonar; RNP, ribonucleoproteína RxT, radiografía de tórax; TCAR, TC de alta resolución; VSG, velocidad de sedimentación globular.

Tabla 178.5 Comparación de la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva

VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR		PROTEÍNA C REACTIVA
Ventajas	Hay mucha información clínica en la literatura Puede reflejar el estado general de salud	Rápida respuesta a estímulos inflamatorios Es detectable una amplia gama de valores clínicamente relevantes No se ve afectada por edad y sexo Refleja el valor de una sola proteína de fase aguda Se puede medir en sueros almacenados La cuantificación es precisa y reproducible
Desventajas	Afectada por la morfología de los glóbulos rojos Afectada por anemia y policitemia Refleja los niveles de muchas proteínas plasmáticas, de las cuales no todas son proteínas de fase aguda Responde lentamente a los estímulos inflamatorios. Requiere una muestra fresca Puede verse afectada por fármacos (IGIV)	No es sensible a los cambios en la actividad de la enfermedad de LES

IGIV, inmunoglobulina intravenosa; LES, lupus eritematoso sistémico.

De Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors: *Kelley & Firestein's textbook of rheumatology*, ed 10, Philadelphia, 2017, Elsevier (Table 57.3, p 849).

Una prueba de laboratorio esencial para evaluar la enfermedad reumática es el *hemograma completo*, que proporcionará muchas claves diagnósticas. Una cifra elevada de leucocitos es compatible con un tumor maligno, una infección, una AIJ diseminada y una vasculitis. La leucopenia puede ser positivoficiosa, especialmente vírica, o causada por el LES o un tumor maligno. La linfopenia es más específica del LES que la leucopenia. Las plaquetas son reactantes en fase aguda y por tanto se elevan con los marcadores inflamatorios. Existen las siguientes excepciones: el tumor maligno de médula ósea, la leucemia o el neuroblastoma, el LES y la enfermedad de Kawasaki en las primeras fases. La **anemia** es inespecífica y puede estar causada por cualquier enfermedad crónica, pero la anemia hemolítica (resultados positivos en la prueba de Coombs) puede ser indicativa de LES o EMTC. El factor reumatoide (FR) está presente en el 10% de los niños con AIJ y, por tanto, tiene escasa sensibilidad como herramienta diagnóstica; el FR puede elevarse en infecciones como endocarditis, tuberculosis, sífilis, virus (parvovirus B19, hepatitis B y C, micoplasmas), así como cirrosis biliar idiopática y tumores malignos. En niños con artritis crónica, el FR sirve de indicador pronóstico.

Los marcadores inflamatorios (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva) no son específicos y se muestran elevados en las infecciones y en los tumores malignos, así como en las enfermedades reumáticas (tablas 178.5 y 178.6). Sus concentraciones pueden ser normales en algunas enfermedades reumáticas como la artritis, la esclerodermia y la dermatomiositis. Las medidas de los marcadores inflamatorios son más útiles en las enfermedades reumáticas para seguir la respuesta al tratamiento que como pruebas diagnósticas. Las enzimas musculares son la aspartato transaminasa (AST), la alanina transaminasa (ALT), la creatina fosfocinasa (CPK), la aldolasa y la lactato deshidrogenasa (LDH), y cualquiera de ellas puede tener valores elevados en la DMJ, así como en otras enfermedades que provocan roturas musculares. Los complementos que potencian el crecimiento muscular, los medicamentos y la actividad física extrema también pueden provocar roturas musculares y elevaciones enzimáticas. AST y ALT y la aldolasa se elevan considerablemente después de una enfermedad hepática, y la medida de la γ-glutamil transferasa (GGT) puede ayudar a diferenciar si la fuente es muscular o hepática.

Tabla 178.6 Condiciones asociadas con niveles elevados de proteína C reactiva

ELEVACIÓN NORMAL O MENOR (<1 mg/dl)

1. Ejercicio vigoroso
2. Resfriado común
3. Embarazo
4. Gingivitis
5. Convulsiones
6. Depresión
7. Resistencia a la insulina y diabetes
8. Varios polimorfismos genéticos
9. Obesidad

ELEVACIÓN MODERADA (1-10 mg/dl)

1. Infarto de miocardio
2. Malignidades
3. Pancreatitis
4. Infección de la mucosa (bronquitis, cistitis)
5. La mayoría de las enfermedades autoinmunes sistémicas
6. Artritis reumatoide

ELEVACIÓN MARCADA (>10 mg/dl)

1. Infección bacteriana aguda (80-85%)
2. Trauma mayor, cirugía
3. Vasculitis sistémica

De Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors: *Kelley & Firestein's textbook of rheumatology*, ed 10, Philadelphia, 2017, Elsevier (Table 57-4, p 849).

No se recomienda medir los anticuerpos antinucleares (ANA) como prueba de cribado porque tiene una especificidad muy baja. Una prueba positiva de ANA puede deberse a una infección, especialmente una por el VEB, una endocarditis y una infección por el parvovirus B19. Los resultados

Tabla 178.7 Otras condiciones no reumáticas con respuestas de fase aguda elevadas

CAMBIOS NEUROENDOCRINOS	Osteoporosis Aumento de la lipogénesis hepática Aumento de la lipólisis en el tejido adiposo Disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa en el músculo y el tejido adiposo Caquezia
CAMBIOS HEMATOPOYÉTICOS	Aumento de metalotioneína, óxido nítrico sintetasa inducible, hemooxigenasa, superóxido dismutasa de manganeso e inhibidor tisular de metaloproteinasa 1 Disminución de la actividad de fosfoenolpiruvato carboxicinasa
CAMBIOS METABÓLICOS	Cambio en los constituyentes plasmáticos no proteicos Hipozincemia, hipoferrremia e hipercupremia Aumento de las concentraciones plasmáticas de retinol y glutatión
Pérdida muscular y balance negativo de nitrógeno Gluconeogénesis disminuida	

De Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation, *N Engl J Med* 340:448-454, 1999.

de los análisis de ANA también son positivos en hasta el 30% de los niños normales, y el valor de los ANA aumenta en los que tienen parientes de primer grado con una enfermedad reumática conocida. La mayoría de niños con ANA y sin signos de enfermedad reumática en una evaluación inicial no sufre una enfermedad autoinmunitaria a lo largo del tiempo, y por tanto no es necesario referir a un reumatólogo pediátrico a un paciente con estos síntomas. En muchas enfermedades reumáticas hay un resultado positivo en las pruebas de ANA, por ejemplo, en la AIJ, que se considera un factor predictivo de riesgo de enfermedad ocular inflamatoria (**tabla 178.7**). Una vez que se descubre un resultado positivo de detección de ANA en un niño, la necesidad de solicitar más pruebas de detección de autoanticuerpos viene dada por la presencia de signos y síntomas (v. **tabla 178.3**).

ESTUDIOS DE IMAGEN

Las radiografías simples son útiles en la evaluación de las artralgias y la artritis, ya que tranquilizan en los síndromes dolorosos benignos y sus resultados podrían ser anómalos en los tumores malignos, la osteomielitis y la artritis crónica juvenil de larga duración. Las gammagrafías óseas pueden ayudar a localizar zonas de anomalías en un paciente con dolores difusos causados por osteomielitis, neuroblastoma, osteomielitis multifocal crónica y artritis diseminada. Los resultados de la RM son anómalos en la miositis inflamatoria e indican el lugar óptimo para tomar la biopsia. *La RM es más sensible que las radiografías simples en la detección de la presencia de artritis erosiva temprana y muestra el incremento del líquido sinovial, el realce sinovial y las secuelas de un traumatismo con alteraciones articulares internas.* La RM también ayuda a descartar malignidad o infecciones. La evaluación cardiopulmonar se indica en enfermedades que suelen afectar al corazón y los pulmones, como el LES, la esclerodermia diseminada, la EMTC, la DMJ y la sarcoidosis, ya que las manifestaciones clínicas pueden ser sutiles. Esta evaluación, que puede incluir pruebas de función pulmonar, ecocardiografías y TC de alta resolución de los pulmones junto a la consideración del lavado broncoalveolar, suelen realizarla los reumatólogos pediátricos a los que se remiten los pacientes (v. **tabla 178.4**).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Las enfermedades reumáticas suelen seguir una evolución caracterizada por exacerbaciones y períodos de remisión, pero en algunos niños la enfermedad no remite. Las metas del tratamiento son controlar la enfermedad, aliviar el malestar, evitar o limitar la toxicidad farmacológica, evitar o reducir el daño orgánico y potenciar la función física y la calidad de vida de los niños afectados. El tratamiento no farmacológico es un complemento importante del tratamiento médico de las enfermedades reumáticas (v. cap. 76). Un factor clave del resultado a largo plazo es su reconocimiento en las fases iniciales y la derivación a un reumatólogo con experiencia en el tratamiento de niños con enfermedades reumáticas. Se observan diferencias significativas en los resultados obtenidos 10 años después del comienzo de la enfermedad en los pacientes con **artritis idiopática juvenil (AIJ)** en función de si se les derivó a un reumatólogo pediátrico antes de que transcurrieran 6 meses desde el comienzo de la enfermedad.

EQUIPOS DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA Y MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA

El **equipo reumatólogico pediátrico multidisciplinar** ofrece servicios coordinados a los niños y sus familias (**tabla 179.1**). Los principios generales del tratamiento son: el reconocimiento en las fases iniciales de los síntomas de la enfermedad reumática con la derivación oportuna a reumatología para iniciar rápidamente el tratamiento; la vigilancia de las complicaciones de la enfermedad y los efectos adversos del tratamiento; la coordinación de los subspecialistas y los servicios de rehabilitación con comunicación de la información clínica y el cuidado de la enfermedad crónica centrado en los niños y la familia, que abarca el apoyo para los autocuidados, la alianza con los recursos comunitarios, la cooperación con los colegios, el empleo de recursos para abordar las cargas económicas de la enfermedad y el contacto con grupos de asesoramiento. La planificación para la transición a la atención sanitaria de los adultos debe comenzar en la adolescencia. Lo más importante de una atención eficaz es la colaboración con los profesionales sanitarios de atención primaria, que ayudan a coordinar la asistencia, vigilar el cumplimiento de los planes del tratamiento, asegurar las vacunaciones apropiadas, supervisar los efectos tóxicos de los medicamentos e identificar las exacerbaciones de la enfermedad y las infecciones concomitantes. La comunicación entre el médico de atención primaria y el equipo de subspecialistas permite la intervención oportuna cuando es necesaria.

TRATAMIENTOS

Un principio clave en el tratamiento farmacológico de las enfermedades reumáticas es el control de las mismas en las fases iniciales, que potencia la remisión, reduce el daño en el tejido y los órganos, y mejora los resultados a corto y largo plazo. Los medicamentos se eligen entre clases terapéuticas amplias en función del diagnóstico, la gravedad de la enfermedad y el perfil antropométrico y los efectos adversos. Muchos de los tratamientos farmacológicos usados no tienen la indicación de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para enfermedades reumáticas pediátricas debido a la relativa rareza de estas dolencias. Las pruebas pueden limitarse a series de casos, estudios no controlados o extrapolaciones de su uso en adultos. La excepción es la AIJ, que dispone de un conjunto creciente de datos procedentes de estudios clínicos controlados y aleatorizados, sobre todo de los tratamientos más nuevos. Las sustancias terapéuticas empleadas para el tratamiento de las enfermedades reumáticas infantiles tienen varios mecanismos de acción, pero todas suprimen la inflamación (**tabla 179.2**).

Capítulo 179

Tratamiento de las enfermedades reumáticas

Jeffrey A. Dvergsten, Esi Morgan y C. Eglal Rabinovich

A menudo son necesarios tanto tratamientos farmacológicos como no farmacológicos para cumplir los objetivos deseados del tratamiento de la enfermedad. El tratamiento óptimo de la enfermedad requiere una atención centrada en la familia proporcionada por un equipo multidisciplinario de profesionales sanitarios que aporten apoyo médico, psicológico, social y escolar.

Tabla 179.1

Tratamiento multidisciplinar de las enfermedades reumáticas en la infancia

Diagnóstico preciso y educación de la familia	<p>Reumatólogo pediatra Pediatra Personal de enfermería:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Educación sobre la enfermedad • Administración de medicamentos (enseñar a poner inyecciones) • Vigilancia de la seguridad <p>Asistente social:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Facilitación de los servicios escolares • Identificación de los recursos (comunitarios, gubernamentales, económicos, grupos de asesoramiento)
Fisioterapia y rehabilitación	<p>Fisioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se ocupa de deficiencias en las articulaciones o la movilidad muscular, discrepancias en la longitud de las extremidades, anomalías de la marcha y debilidad <p>Tratamiento ocupacional:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Férulas para reducir las contracturas/deformidades, disminuir la presión en las articulaciones, dispositivos de adaptación para las actividades de la vida diaria
Equipo de médicos especialistas	<p>Oftalmología:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudio de cribado ocular de la uveítis (v. tabla 180.4) • Cribado de toxicidad ocular por medicamentos (hidroxicloroquina, glucocorticoides) <p>Nefrología Ortopedia Dermatología Gastrointestinal</p>
Crecimiento físico y psicosocial y desarrollo	<p>Nutrición:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratar la desnutrición provocada por las enfermedades sistémicas y la obesidad/desnutrición por los glucocorticoides <p>Integración escolar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plan educativo individualizado (PEI) o plan 504 • Relacionarse con grupos con el mismo problema • Ayuda psicológica individual o familiar
Coordinación de la asistencia	<p>Implicación de paciente y familia como miembros activos del equipo Comunicación entre el personal sanitario Implicación de recursos escolares (enfermera del colegio) y comunitarios (asistente social)</p>

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), ya sean biológicos o no, influyen directamente en el sistema inmunitario. Los FARME tienen que recetarlos especialistas. Las vacunas de microorganismos vivos están contraindicadas en los pacientes que toman glucocorticoides o FARME inmunosupresores. Hay que verificar un resultado negativo en la prueba de la tuberculosis —TB— (derivado proteínico purificado o Quantiferon-TB Gold) y hay que actualizar las vacunas del paciente, si es posible, antes de iniciar este tipo de tratamiento. Las vacunas de microorganismos inactivados no están contraindicadas y se recomienda la vacuna anual inyectable contra la gripe.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE se prescriben para disminuir el dolor y la inflamación aguda y crónica asociados a la artritis, pleuritis, pericarditis, uveítis y vasculitis cutánea, pero no modifican la enfermedad. Para obtener los efectos antiinflamatorios de los AINE es necesaria la administración regular y en dosis adecuadas en función del peso (mg/kg) o del área de la superficie corporal —ASC— (mg/m^2); en períodos más largos son necesarios solo como analgésicos. El tiempo medio para conseguir los efectos antiinflamatorios en la AIJ es 4-6 semanas de administración constante. Los AINE trabajan sobre todo inhabilitando la enzima ciclooxygenasa (COX), que es crucial en la producción de **prostaglandinas**, una familia de sustancias que promueve la inflamación. Se han hallado dos tipos de receptores COX; los **inhibidores selectivos de la COX-2 celecoxib y meloxicam** inhiben los receptores responsables de la promoción

de la inflamación y producen menos efectos adversos digestivos. Los ensayos clínicos en niños con AIJ demostraron que el celecoxib y el meloxicam son similares, en efectividad y tolerabilidad, al AINE no selectivo naproxeno.

Los efectos adversos más frecuentes de los AINE en los niños son náuseas, disminución del apetito y dolor abdominal. La gastritis o la úlcera se dan con menos frecuencia en los niños. Los efectos adversos menos comunes ($\leq 5\%$ de los niños que reciben un tratamiento largo con AINE) son cambios de humor, dificultad para concentrarse, que puede simular un déficit de atención, falta de sueño, irritabilidad, cefalea, cefálofagos, alopecia, anemia, elevación de los valores de las enzimas hepáticas, proteinuria y hematuria. Ciertas sustancias (indometacina) tienen un riesgo más alto de toxicidad que otras (ibuprofeno); el naproxeno tiene un riesgo intermedio. Estos efectos adversos asociados a los AINE remiten rápidamente una vez que se suspende el medicamento. Los AINE pueden producir otras reacciones adversas específicas e infrecuentes. La meningitis aséptica se ha asociado al ibuprofeno, principalmente en los pacientes con lupus. El naproxeno tiende más que otros AINE a provocar una reacción cutánea única llamada **seudoporfiria**, caracterizada por pequeñas cicatrices hipopigmentadas deprimidas que aparecen en zonas de traumatismos cutáneos leves, como los arañazos. Es más probable que la seudoporfiria se presente en sujetos de piel clara y en las zonas expuestas al sol. Si esta aparece, debería interrumpirse la administración de los AINE provocadores, porque las cicatrices pueden persistir durante años o ser permanentes. Los AINE deberían usarse con precaución en pacientes con dermatomiositis o vasculitis sistémica debido al incremento de la frecuencia de úlceras digestivas en estos trastornos. *Los salicilatos han sido sustituidos por otros AINE debido a la frecuencia relativa de hepatotoxicidad por ellos y a la asociación al síndrome de Reye.*

La respuesta a los AINE varía ampliamente en cada paciente, pero en conjunto, el 40-60% de los niños con AIJ experimenta una mejoría de su artritis con el tratamiento con AINE. Los pacientes pueden probar AINE diferentes durante 6 semanas antes de encontrar uno que muestre beneficios clínicos. Los preparados de AINE de semivida más larga o de liberación sostenida permiten una dosificación de una o dos veces al día y mejoran el cumplimiento terapéutico. La vigilancia en el laboratorio de la toxicidad consiste en un hemograma completo, creatinina sérica, pruebas de la función hepática (PFH) y análisis de orina, cada 6-12 meses, aunque no hay directrices que indiquen la frecuencia de realización de las pruebas.

Fármacos antirreumáticos no biológicos que modifican la enfermedad

Metotrexato

El metotrexato (MTX), un antimetabolito, es la piedra angular en el tratamiento de la reumatología pediátrica debido a su eficacia continua y a su toxicidad relativamente baja en períodos prolongados de tratamiento. El mecanismo de acción del MTX en dosis bajas para la artritis es complejo, pero creemos que es el resultado de la inhibición de los procesos dependientes del folato mediante los poliglutamatos del MTX, principalmente su efecto sobre la enzima ribonucleoproteína 5-aminomidazol-4-carboxamida (AICAR) transformilasa, que da lugar a un incremento de la adenosina extracelular y, en consecuencia, del adenosín monofosfato cíclico (AMPc), que inhibe la producción de citocinas proinflamatorias, entre ellas el factor de necrosis tumoral (TNF) α y la interleucina (IL) 1β y sus efectos posteriores en la activación y la proliferación de los linfocitos.

El MTX tiene una función central en el tratamiento de la artritis, especialmente en los niños con AIJ poliarticular. La respuesta al MTX oral ($10 \text{ mg}/\text{m}^2$ una vez a la semana) es mejor que la respuesta al placebo (el 63 frente al 36%). Los niños que no responden a las dosis estándar de MTX suelen responder a dosis más elevadas (15 o 30 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{semana}$). La administración subcutánea (s.c.) de MTX tiene unas propiedades farmacocinéticas y de absorción similares a la inyección intramuscular (i.m.), con menos dolor. El MTX suele utilizarse en el tratamiento de la dermatomiositis juvenil como fármaco ahorrador de corticoides y es eficaz en el 70% de los pacientes. También se ha usado con éxito en dosis de $10-20 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{semana}$ en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) para tratar la artritis, la serositis y los exantemas.

Debido al uso de dosis menores en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, los niños toleran bien el MTX con una toxicidad que es menor y cualitativamente distinta de la observada en el tratamiento de las neoplasias. Los efectos adversos son: valores elevados de las enzimas hepáticas (15%), toxicidad digestiva (13%), estomatitis (3%), cefalea (1-2%) y leucopenia, neumonitis intersticial, exantemas y alopecia (<1%). La hepatotoxicidad observada en los adultos con artritis reumatoide (AR) que siguen tratamiento con MTX ha aumentado la preocupación sobre problemas similares en los niños. El análisis de las muestras de biopsia hepática en niños con AIJ con un tratamiento con MTX prolongado ha revelado una fibrosis benigna ocasional pero ningún daño hepático moderado. Hay que aconsejar a los jóvenes que están tomando MTX que eviten el alcohol, el tabaco y el posible embarazo.

Tabla 179.2 Tratamientos para los niños con enfermedades reumáticas*

CLASIFICACIÓN	TRATAMIENTO [†]	DOSIS	INDICACIÓN [†]	REACCIONES ADVERSAS	SEGUIMIENTO
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) [‡]	Etodolaco ^a	v.o. una vez al día dosis: 20-30 kg: 400 mg 31-45 kg: 600 mg 46-60 kg: 800 mg > 60 kg: 1.000 mg	AIJ Espondiloartropatía Dolor Serositis Vasculitis cutánea Uveítis	Intolerancia digestiva (dolor abdominal, náuseas), gastritis, hepatitis, acúfenos, anemia, seudoporfiria, meningitis aséptica, cefalea, enfermedad renal	HEM, PFH, BUN/creatinina, análisis de orina antes y cada 6-12 meses después del tratamiento
	Ibuprofeno ^a	40 mg/kg/día v.o. divididos en 3 tomas al día Máximo 2.400 mg al día			
	Naproxeno ^a	15 mg/kg/día v.o. divididos en 2 dosis Máximo 1.000 mg al día			
	Celecoxib ^a	10-25 kg: 50 mg v.o. dos veces al día >25 kg: 100 mg v.o. dos veces al día			
	Meloxicam ^a	Máximo 0,125 mg/kg, 7,5 mg, v.o. una vez al día			
Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)	Metotrexato ^a	10-20 mg/m ² /semana (0,35-0,65 mg/kg/sem) v.o. 20-30 mg/m ² /semana (0,65-1 mg/kg/sem) s.c.; las dosis más altas se absorben mejor con inyección s.c.	AIJ Uveítis	Intolerancia digestiva (náuseas, vómitos), hepatitis, mielosupresión, mucositis, teratogenia, linfoma, neumonitis intersticial	HEM, PFH al comienzo del tratamiento, mensualmente × 3, después cada 8-12 semanas
	Leflunomida	v.o. una vez al día: 10- < 20 kg: 10 mg 20-40 kg: 15 mg > 40 kg: 20 mg	AIJ	Hepatitis, necrosis hepática, citopenias, mucositis, teratogenia, neuropatía periférica	HEM, PFH al principio del tratamiento, mensualmente × 6, después cada 8-12 semanas
	Hidroxicloroquina	5 mg/kg v.o. una vez al día; no superar dosis de 6,5 mg/kg/día Dosis máxima: 400 mg al día	LES DMJ Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos	Toxicidad retiniana, intolerancia digestiva, exantema, cambio de color de la piel, anemia, citopenias, miopatía, estímulo del SNC, muerte (sobredosis)	Pruebas de cribado oftalmológicas cada 6-12 meses
Antagonista del factor de necrosis tumoral α (TNF α)	Sulfasalazina ^a	30-50 mg/kg/día divididos en dos dosis diarias Adultos máximo 3 g/día	Espondiloartropatía, AIJ	Intolerancia digestiva, exantema, reacciones de hipersensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson, citopenias, hepatitis, dolor de cabeza	HEM, PFH, BUN/creatinina, análisis de orina al principio, todas las semanas × 3, mensualmente × 3, después cada 3 meses
	Adalimumab ^a	s.c. una vez a la semana: 10- < 15 kg: 10 mg 15- < 30 kg: 20 mg \geq 30 kg: 40 mg	AIJ, espondiloartropatía, artritis psoriásica, uveítis	Reacción en el lugar de la inyección, infección, exantema, citopenias, síndrome lúpico, posible aumento del riesgo de tumor maligno	Prueba TB; anti-ADNbc, HEM
	Etanercept ^a	0,8 mg/kg s.c. una vez a la semana (máximo 50 mg/dosis) o 0,4 mg/kg s.c. dos veces a la semana (máximo 25 mg/dosis)	AIJ	Reacciones en el lugar de la inyección, infecciones, exantema, trastornos desmielinizantes, citopenias, posible aumento del riesgo de tumor maligno	Prueba de TB; HEM
Modulación de la activación de los linfocitos T	Infliximab	5-10 mg/kg i.v. cada 4-8 semanas	AIJ Espondiloartropatía Uveítis Sarcoidosis	Reacciones a la infusión, hepatitis, posible aumento del riesgo de tumor maligno	Prueba de TB; anti-ADNbc, PFH
	Abatacept ^a	i.v. cada 2 semanas × 3 dosis, luego mensualmente para \geq 6 años de edad: < 75 kg: 10 mg/kg 75-100 kg: 750 mg \geq 100 kg: 1.000 mg s.c. una vez a la semana: 10 a <25 kg: 50 mg \geq 25 a <50 kg: 87,5 mg \geq 50 kg: 125 mg	AIJ	Infección, cefalea, posible aumento del riesgo de tumor maligno	

Tabla 179.2 Tratamientos para los niños con enfermedades reumáticas* (cont.)

CLASIFICACIÓN	TRATAMIENTO [†]	DOSIS	INDICACIÓN [†]	REACCIONES ADVERSAS	SEGUIMIENTO
Anticuerpos anti-CD20 (linfocito B)	Rituximab	575 mg/m ² , máximo 1.000 mg, i.v. los días 1 y 15	LES	Reacciones a la infusión, linfopenia, reactivación de la hepatitis B, exanema, enfermedad del suero, artritis, LMP	HEM, GMB; considerar seguimiento cuantitativo de IgG
Anticuerpos anti-ELB	Belimumab ^e	10 mg/kg i.v. cada 2 semanas × 3 dosis, después cada 4 semanas	LES	Reacciones a la infusión, infección, depresión	
Antagonista de la interleucina (IL)-1	Anakinra	1-2 mg/kg/día Adultos máximo 100 mg	AIJ sistémica CAPS	Reacciones en el lugar de la inyección, infección	HEM
	Canakinumab ^b	Administrar s.c. cada 8 semanas (CAPS), cada 4 semanas (AIJ sistémica): 15-40 kg: 2 mg/kg (hasta 3 mg/kg si es necesario) > 40 kg: 150 mg	CAPS AIJ sistémica	Reacción en el lugar de inyección, infección, diarrea, náuseas, vértigo, dolor de cabeza	
		i.v.: <30 kg: 10 mg/kg/dosis cada 4 semanas ≥30 kg: 8 mg/kg/dosis cada 4 semanas; máxima dosis: 800 mg/dosis	AIJ poliarticular		
		s.c.: <30 kg: 162 mg/dosis una vez cada 3 semanas ≥30 kg: 162 mg/dosis una vez cada 2 semanas			
Antagonista de la IL-6	Tocilizumab ^a	≥2 años y ≥30 kg, 8 mg/kg/dosis cada 2 semanas; ≥2 años y ≤30 kg, 12 mg/kg/dosis cada 2 semanas	AIJ sistémica	Reacciones a la infusión, PFH elevadas, lípidos elevados, trombocitopenia, infecciones	HEM, PFH, recuento de plaquetas, perfil lipídico
Inmuno-globulinas intravenosas	IGIV ^c	1.000-2.000 mg/kg i.v. en infusión Para DMJ, administrarlo mensualmente	Enfermedad de Kawasaki DMJ LES	Reacción a la infusión, meningitis aséptica, fracaso renal	Creatinina sérica, BUN, concentración de IgG
Citotóxicos	Ciclofosfamida	0,5-1 g/m ² i.v. (máximo 1,5 g) mensualmente durante los 6 meses de inducción, después cada 2-3 meses Régimen oral: 1-2 mg/kg/día; máximo 150 mg/día	LES Vasculitis DMJ Hemorragia pulmonar	Náuseas, vómitos, mielosupresión, mucositis, hiponatremia, alopecia, cistitis hemorrágica, insuficiencia gonadal, teratogénesis, tumores malignos secundarios	HEM
Inmuno-supresores	Micofenolato mofetilo	Suspensión oral: máximo 1.200 mg/m ² /día v.o. (hasta 2 g/día) divididos en dos veces al día Cápsulas: máximo 1.500 mg/día v.o. para ASC 1,25-1,5 m ² , 2 g/día v.o. para ASC >1,5 m ² dividida en dos veces al día	LES Uveítis	Intolerancia digestiva (diarrea, náuseas, vómitos), insuficiencia renal, neutropenia, teratogenia, tumores malignos secundarios, LMP	HEM, GMB
Glucocorticoides	Prednisona ^{a,d-f}	0,05-2 mg/kg/día v.o. administrados en 1-4 dosis divididas; el máximo depende del sujeto (80 mg/día) Los efectos adversos dependen de la dosis; debería usarse la dosis eficaz menor	LES DMJ Vasculitis AIJ Uveítis Sarcoidosis	Síndrome de Cushing, osteoporosis, aumento del apetito, aumento de peso, estrías, hipertensión, supresión suprarrenal, hiperglucemia, infección, necrosis avascular	Glucosa sanguínea, potasio Presión arterial
	Metylprednisolona ^{a,d,g}	0,5-1,7 mg/kg/día o 5-25 mg/m ² /día i.m./i.v. en dosis divididas cada 6-12 h Para manifestaciones graves: dosis de 30 mg/kg (máximo 1 g) al día durante 1-5 días	LES DMJ Vasculitis Sarcoidosis Esclerodermia localizada		
	Intraarticular	La dosis varía dependiendo de la articulación y la función	AIJ	Atrofia subcutánea, hipopigmentación cutánea, calcificación, infección	
	Suspensión oftálmica de prednisolona	1-2 gotas con el ojo hacia arriba cada hora mientras está despierto Es necesaria la supervisión de un oftalmólogo	Uveítis	Hipertensión ocular, glaucoma, lesión neural, cataratas, infección	Exploración oftalmológica

ADNb, ADN bicitenario; AIJ, artritis idiopática juvenil; ASC, área de la superficie corporal; BUN, nitrógeno ureico en sangre; CAPS, síndrome periódico asociado a la criopirina; DMJ, dermatomiositis juvenil; ELB, estimulador de linfocitos B; GMB, grupo metabólico básico; HEM, hemograma completo; Ig, inmunoglobulina; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; LES, lupus eritematoso sistémico; LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; PFH, pruebas de función hepática; s.c., subcutánea; SNC, sistema nervioso central; TB, tuberculosis; v.o., vía oral.

*Consultar en un texto de farmacología clínica la dosificación actual y las directrices de seguimiento y una lista completa de los efectos adversos conocidos.

[†]Los tratamientos que se usan en la práctica pueden no haber sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense. Tratamientos anotados con la aprobación de la FDA: a, AIJ; b, CAPS; c, enfermedad de Kawasaki; d, sarcoidosis; e, LES; f, uveítis; g, dermatomiositis.

^aDisponemos de más productos de esta clase.

Se puede administrar 1 mg al día de **ácido fólico** como adyuvante para minimizar los efectos adversos. Se han descrito alteraciones linfoproliferativas en adultos tratados con MTX, principalmente asociadas a una infección por el virus de Epstein-Barr (VEB). El linfoma puede remitir después de retirar el MTX.

Las pruebas de vigilancia de laboratorio de la toxicidad del MTX son el hemograma y las PFH a intervalos regulares, inicialmente cada 4 semanas durante los 3 primeros meses del tratamiento y después cada 8-12 semanas, con intervalos más frecuentes después de ajustar las dosis o en respuesta a valores anómalos.

Hidroxicloroquina

El sulfato de hidroxicloroquina es un importante fármaco antipaludíco para el tratamiento del LES y la dermatomiositis, particularmente de las manifestaciones cutáneas de la enfermedad y para reducir las reacciones eritematosas del lupus. No está indicado para tratar la AIJ debido a su falta de eficacia. Los posibles efectos adversos más significativos son la toxicidad retiniana, que raramente ocurre pero da como resultado un daltonismo irreversible o una pérdida de la visión central. Al principio del tratamiento y cada 6-12 meses se realizan exploraciones oftalmológicas completas, es decir, se evalúan la visión periférica y los campos de color, con el fin de detectar la toxicidad retiniana. La toxicidad retiniana es infrecuente (1/5.000 pacientes) y se asocia a una dosis basada en el peso que supere 6,5 mg/kg/día; por tanto, la dosis recomendada es <6,5 mg/kg/día sin superar los 400 mg/día. Otros posibles efectos adversos son los exantemas, el cambio de color de la piel, la irritación gástrica, la supresión de la médula ósea, la estimulación del sistema nervioso central (SNC) y la miosis.

Leflunomida

La leflunomida es un AINE aprobado para el tratamiento de la AR que es una alternativa al MTX para el tratamiento de la AIJ. El MTX ha superado a la leflunomida en el tratamiento de la AIJ en un ensayo aleatorizado (durante 16 semanas, el 89% de los pacientes que recibieron MTX alcanzó una frecuencia de respuesta del 30 frente al 68% en los que recibieron leflunomida), aunque los dos fármacos fueron eficaces. La dosificación es oral, una vez al día, y se basa en el peso: 10 mg por niño <20 kg, 15 mg por niño de 20-40 kg y 20 mg por niño >40 kg. Las reacciones adversas son parestesias y neuropatía periférica, intolerancia digestiva, elevación de las transaminasas hepáticas e insuficiencia hepática, citopenias, alopecia y teratogenia. La leflunomida tiene una semivida media larga, y en los casos en los que es necesario suspender la administración del medicamento está indicado un protocolo de eliminación del fármaco con colestiramina. Es esencial evitar los embarazos. Las pruebas de laboratorio (p. ej., el hemograma y las PFH) se realizan cada 4 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento, después cada 8-12 semanas.

Sulfasalazina

La sulfasalazina se emplea en el tratamiento de niños con AIJ poliarticular, AIJ oligoarticular y las entesitis y artritis periféricas asociadas a la **espondilitis anquilosante juvenil**. En la AIJ, 50 mg/kg/día (adultos máximo 3.000 mg/día) de sulfasalazina consiguen una mejora superior de la inflamación articular, los parámetros de evaluación global y los parámetros de laboratorio a la del placebo. A más del 30% de los pacientes tratados con sulfasalazina se les retiró el tratamiento por los efectos adversos, principalmente irritación digestiva y exantemas cutáneos. La sulfasalazina se asocia a reacciones de hipersensibilidad sistémica grave, como el síndrome de Stevens-Johnson. Generalmente está contraindicada en niños con AIJ sistémica (AIJs) activa por el incremento de las reacciones de hipersensibilidad. Además, no debería usarse en pacientes con hipersensibilidad a las sulfamidas o los salicilatos, o con porfiria.

Las pruebas de laboratorio de vigilancia de la toxicidad de la sulfasalazina son el hemograma, las PFH, la creatinina sérica y el nitrógeno ureico en sangre (BUN), y el análisis de orina todas las semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento, mensualmente durante 3 meses, cada 3 meses durante 1 año y después cada 6 meses.

Micofenolato mofetilo

El micofenolato mofetilo (MMF) es un fármaco inmunodepresor aprobado por la FDA para el rechazo del trasplante de órganos. En reumatología, el MMF se usa principalmente para el tratamiento del lupus, la uveítis y las manifestaciones cutáneas autoinmunitarias. En ensayos clínicos con adultos, el MMF no fue inferior a la ciclofosfamida como tratamiento de inducción en la nefritis lúpica, con menos efectos adversos (infecciones, toxicidad gonadal). La administración se basa en el ASC: 600 mg/m² por vía oral dos veces al día, con límites en la dosis máxima en función del preparado y del ASC. La reacción adversa más frecuente es la intolerancia digestiva. Otras reacciones adversas descriptas son las infecciones, las citopenias y los tumores malignos secundarios.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides se administran por vía oral, intravenosa (i.v.), ocular, tópica e intraarticular como parte del tratamiento de la enfermedad reumática. Los corticoides **orales** son el tratamiento fundamental para el lupus de moderado a grave, la dermatomiositis y la mayoría de las formas de vasculitis; su uso prolongado se asocia a una larga lista de complicaciones bien descritas que dependen de la dosis, como la supresión del crecimiento lineal, los rasgos cushingoides, la osteoporosis, la necrosis avascular, la hipertensión, la menor tolerancia a la glucosa, las alteraciones del estado de ánimo y el aumento del riesgo de infección. Los glucocorticoides deberían reducirse poco a poco a lo largo del tiempo hasta llegar a la menor dosis eficaz e introducir los AINE como fármacos ahorreadores de corticoides.

Los corticoides **i.v.** se han empleado para tratar manifestaciones agudas graves de enfermedades reumáticas sistémicas como el LES, la dermatomiositis y la vasculitis. La vía i.v. permite alcanzar dosis más altas y así obtener un efecto antiinflamatorio profundo e inmediato. La *metilprednisolona*, en dosis de 10-30 mg/kg hasta un máximo de 1 g, administrada durante 1 hora al día durante 1-5 días, es el preparado i.v. de elección. Aunque generalmente se asocia a menos efectos adversos que los corticoides orales, los administrados por vía i.v. se asocian a efectos tóxicos significativos que ocasionalmente amenazan la vida, como arritmias cardíacas, hipertensión aguda, hipotensión, hiperglucemia, shock, pancreatitis y necrosis avascular.

Los oftalmólogos prescriben corticoides **oculares** en forma de colirios o de inyecciones de las partes blandas que rodean el globo ocular (inyecciones por debajo de la cápsula de Tenon) para la uveítis activa. Los corticoides oculares usados durante mucho tiempo provocan la formación de cataratas y glaucoma. El tratamiento oftalmológico actual ha disminuido significativamente la frecuencia de la ceguera como complicación de la AIJ asociada a la uveítis.

Los corticoides **intraarticulares** se están usando cada vez con mayor frecuencia como tratamiento inicial en los niños con AIJ oligoarticular o como tratamiento puente mientras se espera que hagan efecto los AINE en la enfermedad poliarticular. La mayoría de los pacientes experimenta una mejora clínica significativa en menos de 3 días. La duración de la respuesta depende del preparado de corticoides empleado, las articulaciones afectadas y el subtipo de artritis, la previsión de la respuesta a la infiltración de la rodilla que es del 60-80% a los 6 meses. La administración intraarticular puede provocar atrofia subcutánea e hipopigmentación de la piel en la zona de la inyección, así como calcificaciones subcutáneas a lo largo del trayecto de la aguja.

Fármacos biológicos

Los fármacos biológicos son proteínas fabricadas para dirigirse contra componentes específicos del sistema inmunitario y modularlos con el objetivo de disminuir la respuesta inflamatoria. Se han elaborado anticuerpos contra citocinas específicas como la IL-1 y la IL-6 o que interfieren con la función de células inmunitarias específicas por una eliminación de linfocitos B o la supresión de la activación de los linfocitos T (tabla 179.3). La disponibilidad de los fármacos biológicos ha aumentado de forma espectacular las opciones terapéuticas de las enfermedades reumáticas resistentes a los tratamientos no biológicos y en algunos casos se ha convertido en el tratamiento de elección. Una preocupación fundamental es el aumento del riesgo de neoplasia cuando los fármacos biológicos se combinan con otros inmunosupresores.

Antagonistas del factor de necrosis tumoral α

La FDA ha aprobado dos antagonistas del TNF para el tratamiento de la AR en los adultos, los cuales también tienen la indicación de la FDA para el tratamiento de los niños con AIJ poliarticular de moderada a grave (etanercept y adalimumab). El *etanercept* es una proteína de fusión construida con técnicas genéticas formada por 2 cadenas idénticas de monómeros recombinantes de los receptores para el TNF extracelulares combinadas con el dominio Fc de la inmunoglobulina humana G₁. El etanercept se une al TNF α y a la linfoxina α (llamada formalmente TNF- β) e inhibe su actividad. Tres cuartas partes de los niños con AIJ poliarticular activa que no responden al MTX lo hacen al etanercept después de 3 meses de tratamiento. La administración es de 0,8 mg/kg s.c. semanales (máximo de 50 mg/dosis) o de 0,4 mg/kg s.c. dos veces por semana (máximo de 25 mg/dosis). El *adalimumab* es un anticuerpo monoclonal (mAb) anti-TNF totalmente humano que se usa solo o combinado con el MTX. En un estudio controlado con placebo y con fase de retirada, los niños que continuaron recibiendo adalimumab fueron menos proclives a experimentar un empeoramiento de su enfermedad (el 43 frente al 71%) aunque también recibieron MTX (el 37 frente al 65%). El adalimumab se administra por vía s.c. todas las semanas en dosis de 10 mg en los niños que pesan 10 a <15 kg, 20 mg en los niños que pesan 15 a <30 kg y 40 mg en los que pesan \geq 30 kg.

El *infliximab*, un mAb químérico murino-humano, se probó en un ensayo clínico controlado aleatorizado para su uso en la AIJ, pero el estudio no se finalizó. Sin embargo, la FDA ha aprobado su uso para la enfermedad

Tabla 179.3

Mecanismo de acción de los tratamientos biológicos estudiados en la artritis idiopática juvenil

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN
Etanercept	Proteína de fusión con el receptor p75 para el TNF soluble que se une al TNF α y lo inactiva
Infliximab	Anticuerpo monoclonal químérico humano/murino que se une al TNF α soluble y a su precursor unido a la membrana y neutraliza su acción
Adalimumab	Un anticuerpo monoclonal IgG ₁ humanizado que se une al TNF α
Abatacept	Proteína de fusión totalmente humana y soluble del dominio extracelular de CTLA-4 unida a la porción Fc modificada de la IgG ₁ humana. Actúa como un inhibidor de la señal coestimuladora al unirse de forma competitiva al CD80 o al CD86, donde inhibe de forma selectiva la activación de los linfocitos T
Tocilizumab	Un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor para la IL-6
Anakinra	Un antagonista del receptor para la IL-1 (IL-1Ra)

CTLA, antígeno asociado al linfocito T citotóxico; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral.

De Beresford MW, Baldam EM: New advances in the management of juvenile idiopathic arthritis—2: the era of biologicals, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 94:151-156, 2009.

inflamatoria intestinal pediátrica y se ha usado «extraoficialmente» para el tratamiento de la AIJ poliarticular, la uveítis, la enfermedad de Behcet y la sarcoidosis. Dos fármacos anti-TNF adicionales (el *golimumab*, un mAb humano contra el TNF, y el *certolizumab pegol*, un anticuerpo humanizado pegilado contra el TNF) han sido aprobados por la FDA para la AR en adultos y actualmente se están realizando ensayos pediátricos.

Los efectos adversos más frecuentes son los que se producen en el lugar de inyección, que disminuyen con el tiempo. El bloqueo del TNF se asocia a un incremento de la frecuencia de infecciones sistémicas importantes, como la septicemia, la diseminación de una TB latente y las infecciones micóticas invasoras en las zonas endémicas. No debería iniciarse el bloqueo del TNF en los pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes crónicas o frecuentes. Hay que realizar las pruebas de la TB antes de iniciar el tratamiento con los antagonistas del TNF. Si los resultados son positivos, hay que administrar un tratamiento antituberculoso antes de empezar el tratamiento anti-TNF. En teoría, existe un aumento del riesgo de tumor maligno con los antagonistas del TNF α , y se ha descrito el desarrollo de síndromes de tipo lupus, vasculitis leucocitoclástica, enfermedad intersticial pulmonar, síndromes de desmielinización, formación de anticuerpos frente a los fármacos, exantemas, citopenias, anafilaxia, enfermedad del suero y otras reacciones. El perfil beneficio:riesgo parece favorable después de una década de experiencia con esta clase terapéutica; se desconoce la seguridad a largo plazo de la supresión de la función del TNF.

Modulador de la activación de los linfocitos T

El *abatacept* es un inhibidor selectivo de coestimulación de los linfocitos T que da lugar a la anergia de los linfocitos T. Está aprobado por la FDA para el tratamiento de la AIJ poliarticular de moderada a grave. En un ensayo clínico controlado aleatorizado, a doble ciego, con fase de retirada en niños cuya enfermedad no había respondido a los AINE, el 53% de los pacientes tratados con placebo frente al 20% de los tratados con abatacept, experimentó un empeoramiento de la enfermedad durante el periodo de retirada. La frecuencia de las reacciones adversas no difirió entre los dos grupos. El abatacept se administra por vía i.v. todas las semanas en 3 dosis (<75 kg: 10 mg/kg/dosis; 75-100 kg: 750 mg/dosis; >100 kg: 1.000 mg/dosis; máximo 1.000 mg/dosis repartidas en 0, 2 y 4 semanas) y después una vez al mes. El abatacept administrado por vía s.c. recibió la aprobación de la FDA en marzo de 2017 para niños de 4 años o más para el tratamiento de la AIJ poliarticular, con dosis semanales de: 50 mg para 10-25 kg, 87,5 para ≥25 a <50 kg y 125 mg para ≥50 kg.

Eliminación de linfocitos B

El *rituximab* es un mAb químérico contra el antígeno CD20, una proteína transmembrana de la superficie de los precursores de los linfocitos B y de los

linfocitos B maduros. Este anticuerpo induce la apoptosis de los linfocitos B y provoca una reducción del número de linfocitos B tisulares y circulantes. La producción de anticuerpos no se anula completamente porque no se eliminan las células plasmáticas. El rituximab está aprobado para el tratamiento del linfoma no Hodgkin de linfocitos B y tiene la aprobación de la FDA para su uso en la AR del adulto y la púrpura trombocitopénica idiopática, pero no tiene indicaciones pediátricas. El rituximab también podría intervenir en el tratamiento del LES, particularmente en sus manifestaciones hematológicas. Los efectos adversos son reacciones graves a la infusión, citopenias, reactivación del virus de la hepatitis B, hipogammaglobulinemia, infecciones, enfermedad del suero, vasculitis y un efecto adverso raro pero mortal, la **leucoencefalopatía multifocal progresiva**. Con el tiempo puede desarrollarse resistencia al rituximab en los pacientes tratados por un linfoma.

El *belimumab* es un mAb humano contra el estimulador del linfocito B que afecta negativamente a la supervivencia a largo plazo, la diferenciación y la proliferación de los linfocitos B. Está aprobado para el tratamiento del LES en adultos y se están llevando a cabo estudios sobre la eficacia y la seguridad a largo plazo. La FDA no ha aprobado el uso de belimumab en el LES pediátrico.

Antagonistas de la interleucina 1

La *anakinra*, una forma genotecnológica del antagonista del receptor para la IL-1 humana, inhibe de forma competitiva la unión de la IL-1 α y de la IL-1 β a su receptor natural, y de este modo interrumpe la cascada proinflamatoria citocínica. La anakinra se ha aprobado para la AR en los adultos. En un metaanálisis de tratamientos para la AR, los antagonistas del TNF α superaron a la anakinra, pero esta tiene un hueco especial en la reumatología pediátrica para el tratamiento de la AIJs y de otros síndromes autoinflamatorios, como los **síndromes periódicos asociados a la criopirina (SPAC)**. El medicamento se administra por vía s.c., 1-2 mg/kg, una vez al día. La FDA ha aprobado un mAb contra la IL-1 β , el *canakinumab*, para su uso en los SPAC administrado por vía s.c. cada 8 semanas y en la AIJs administrado por vía s.c. cada 4 semanas. Las reacciones adversas son las registradas en el sitio de la inyección y un incremento de las infecciones bacterianas.

Antagonistas del receptor para la interleucina 6

El *tocilizumab* es un anticuerpo contra el receptor de la IL-6 que se une a los receptores solubles, así como a los asociados a la membrana. La FDA ha aprobado el uso de tocilizumab para el tratamiento de la AIJs y de la AIJ poliarticular. Las reacciones adversas son las elevaciones de los lípidos y de las transaminasas. El tocilizumab se administra en infusión i.v. cada 2 (AIJs) a 4 semanas (AIJ poliarticular), y para la AIJ poliarticular 162 mg s.c. cada 3 semanas para <30 kg y cada 2 semanas si ≥30 kg.

Inmunoglobulinas intravenosas

Se cree que las inmunoglobulinas i.v. (IGIV) son beneficiosas en varias enfermedades clínicas. Las IGIV mejoran significativamente la evolución natural a corto y largo plazo de la **enfermedad de Kawasaki**. Estudios abiertos han respaldado los beneficios en la dermatomiositis juvenil, la trombocitopenia asociada al lupus y la AIJ poliarticular. Las IGIV se administran en dosis de 1-2 g/kg/dosis una vez al mes. Ocasionalmente se ha asociado a reacciones sistémicas graves de tipo alérgico y a la meningitis aséptica postinfecciosa (cefalea, rigidez del cuello).

Citotóxicos

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida necesita ser metabolizada en el hígado a sus metabolitos activos, que alquilan la guanina en el ADN, lo que conduce a la inmunosupresión por la inhibición de la fase S2 de la mitosis. La consiguiente disminución del número de linfocitos T y B reduce las respuestas inmunitarias humorales y celulares. Las infusiones mensuales de ciclofosfamida (500-1.000 mg/m²) durante 6 meses, y después cada 3 meses durante 12-18 meses, han reducido la frecuencia de fracaso renal en los pacientes con lupus y glomerulonefritis. Ensayos abiertos indican su eficacia en el lupus grave del SNC. La ciclofosfamida oral (1-2 mg/kg/día) es eficaz como tratamiento de inducción en la vasculitis grave asociada a los anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA) y otras formas de vasculitis sistémica, así como en la enfermedad pulmonar intersticial o en las hemorragias pulmonares asociadas a enfermedades reumáticas. La ciclofosfamida es un potente fármaco citotóxico que se acompaña de efectos tóxicos significativos. Los posibles efectos adversos a corto plazo son náuseas, vómitos, anorexia, alopecia, mucositis, cistitis hemorrágica y supresión de la médula ósea. Las complicaciones a largo plazo son incremento del riesgo de esterilidad y cáncer, especialmente leucemia, linfoma y cáncer vesicular. En las mujeres adultas con lupus tratadas con ciclofosfamida i.v., el 30-40% se vuelven

estériles; el riesgo de insuficiencia ovárica parece significativamente más bajo en las adolescentes y en las niñas premenárquicas. Para conservar la fertilidad, actualmente se está estudiando la supresión ovárica con un inhibidor de la gonadotropina.

Otros fármacos

A veces se usa *azatioprina* tras un tratamiento de inducción para la vasculitis asociada a ANCA o para tratar el LES. En ocasiones se ha usado *ciclosporina* en el tratamiento de la dermatomiositis basándose en estudios no controlados y es útil en el tratamiento del síndrome de activación de los macrófagos que complica la AIJs (v. cap. 155). Hay casos que describen el uso satisfactorio de *talidomida*, o de su análogo *lenalidomida*, en la AIJs, trastornos cutáneos inflamatorios y enfermedad de Behçet. Diversos fármacos ampliamente usados en el pasado para tratar la artritis ya no forman parte del tratamiento estándar, como los salicilatos, las sales de oro y la D-penicilamina.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 180

Artritis idiopática juvenil

Eveline Y. Wu y C. Eglia Rabinovich

La **artritis idiopática juvenil (AIJ)** es la enfermedad reumática más frecuente en los niños y una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia. La AIJ representa a un grupo heterogéneo de trastornos que comparten la manifestación clínica de la artritis. Se desconoce en gran medida el origen y la patogenia de la AIJ, y el componente genético es complejo, lo que dificulta la distinción entre los diferentes subtipos. Como resultado, existen diversos esquemas de clasificación, cada uno con sus propias limitaciones. La clasificación anterior del **American College of Rheumatology (ACR)** emplea el término *artritis reumatoide juvenil* (ARJ) y establece 3 categorías en función del inicio de la enfermedad (**tabla 180.1**). En un intento de estandarizar la nomenclatura, la **International League of Associations for Rheumatology (ILAR)** propuso una clasificación diferente empleando el término *artritis idiopática juvenil* (**tabla 180.2**), que incluye todos los subtipos de artritis juvenil crónica. Nosotros haremos referencia a los criterios de clasificación de la ILAR; consultar en el capítulo 181 la artritis relacionada con entesitis (ARE) y la AIJ psoriásica (**tablas 180.3 y 180.4**).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia mundial de la AIJ es de alrededor de 0,8-22,6 por 100.000 niños al año, con una prevalencia de aproximadamente 7-401 por 100.000. Este amplio intervalo de cifras refleja las diferencias en las poblaciones, particularmente a la exposición ambiental y a la proclividad inmunogenética, junto a las variaciones en los criterios diagnósticos, dificultad que supone determinar con seguridad los casos y la falta de datos poblacionales. Se estima que 300.000 niños en Estados Unidos tienen artritis, de los cuales

Tabla 180.1

Criterios para la clasificación de la artritis reumatoide juvenil

Edad de inicio: <16 años
Artritis (hinchazón o derrame, o la presencia de ≥2 de los siguientes signos: limitación de la amplitud del movimiento, sensibilidad o dolor en el movimiento, aumento de calor) en ≥1 articulación
Duración de la enfermedad: ≥6 semanas
Tipo de inicio definido por tipo de afectación articular en los primeros 6 meses después del inicio:
Poliartritis: ≥5 articulaciones inflamadas
Oligoartritis: ≤4 articulaciones inflamadas
Enfermedad de inicio sistémico: artritis con erupción cutánea y una fiebre cotidiana característica
Exclusión de otras formas de artritis juvenil

Adaptada de Cassidy JT, Levison JE, Bass JC, et al: A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 29:174-181, 1986.

100.000 sufren AIJ. La **oligoartritis** es el subtipo más frecuente (40-50%), seguido de la **poliartritis** (25-30%) y la **AIJ sistémica —AIJs—** (5-15%) (v. **tabla 180.4**). No predomina ningún sexo en la AIJs, pero la AIJ oligoarticular (3:1) y la poliartricular (5:1) afectan más a las niñas que a los niños. La edad máxima de inicio de la enfermedad oligoarticular está entre los 2 y 4 años. En la poliartritis, la edad de inicio tiene una distribución bimodal, con máximos a los 2-4 años y a los 10-14 años. La AIJs aparece a lo largo de la infancia con un máximo de edad entre 1 y 5 años.

ETIOLOGÍA

No se conocen completamente el origen ni la patogenia de la AIJ, aunque se consideran necesarias ambas proclividades inmunogenéticas y un desencadenante externo. Estudios realizados con gemelos y familias sugieren un papel importante de los factores **genéticos**. La AIJ es un rasgo genético complejo en el que múltiples genes pueden influir en la proclividad a la enfermedad. Las variantes en las regiones de la clase I y la clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) se han asociado indiscutiblemente a diversos subtipos de AIJ. Locus candidatos diferentes al HLA se han asociado a la AIJ, entre ellos los polimorfismos en los genes que codifican la proteína tirosina-fosfatasa no receptora 22 (PTPN22), el factor de necrosis tumoral (TNF) α , el factor inhibidor de los macrófagos, la interleucina (IL) 6 y su receptor, y la IL-1 α . Los posibles desencadenantes **no genéticos** son las infecciones bacterianas y víricas, el aumento de las respuestas inmunitarias a las proteínas del shock térmico bacterianas o micobacterianas, las concentraciones anómalas de hormonas reproductivas y los traumatismos articulares.

PATOGENIA

La AIJ es una enfermedad autoinmunitaria asociada a alteraciones de las inmunidades humorales y celulares. Los linfocitos T tienen una función central, ya que liberan citocinas proinflamatorias que favorecen una respuesta del linfocito T cooperador del tipo 1. Los estudios de expresión del receptor de los linfocitos T confirman el reclutamiento de linfocitos T específicos frente a antígenos sinoviales ajenos. La activación del linfocito B, la formación de inmunocomplejos y la activación del complemento también promueven la inflamación. La herencia de alelos específicos de citocinas puede predisponer al aumento de las redes inflamatorias, lo que produce una enfermedad sistémica o una enfermedad articular más grave.

La AIJs se caracteriza por una alteración de la regulación del sistema inmunitario innato con una falta de linfocitos T autorreactivos y autoanticuerpos. Por tanto, puede clasificarse de forma más precisa como un **trastorno autoinflamatorio**, parecido a la fiebre mediterránea familiar más que a otros subtipos de AIJ. Esta teoría también se apoya en un trabajo que muestra patrones de expresión similares de una proteína fagocítica (S100A12) en la AIJs y en la fiebre mediterránea familiar, así como la misma respuesta característica a los inhibidores de la IL-1.

Todas estas anomalías inmunitarias pueden provocar sinovitis inflamatoria, que se caracteriza en el estudio anatopatológico por hipertrofia de vellosidades e hiperplasia con hiperemia y edema del tejido sinovial. La hiperplasia endotelial vascular es prominente y se caracteriza por una infiltración de células mononucleares y plasmáticas con un predominio de los linfocitos T (**fig. 180.1**). La enfermedad en estado avanzado y sin control lleva a la formación del paño y a la erosión progresiva del cartílago articular y del hueso contiguo (**figs. 180.2 y 180.3**).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es necesario que exista artritis durante más de 6 semanas para diagnosticar cualquier subtipo de AIJ. La artritis se caracteriza por un edema intraarticular o por la presencia de 2 o más de los siguientes síntomas: limitación de la amplitud de movimiento (AM), sensibilidad o dolor con el movimiento y calor. Los síntomas iniciales pueden ser sutiles o agudos y a menudo se manifiestan como rigidez matutina con cojera o gelificación después de la inactividad. Pueden presentar una fatigabilidad fácil y un empeoramiento en la calidad del sueño. Las articulaciones afectadas suelen estar tumefactas, calientes al tacto e incómodas con el movimiento o durante la palpación con una AM reducida, pero no suelen estar eritematosas. La artritis en las articulaciones grandes, especialmente en las rodillas, acelera inicialmente el crecimiento lineal y las causas, la extremidad afectada es más larga, lo que da lugar a una discrepancia en la longitud de las extremidades. La inflamación continua estimula el cierre rápido y prematuro del cartílago de crecimiento y provoca un acortamiento óseo.

La **oligoartritis** se caracteriza por la afectación de ≤4 articulaciones en los primeros 6 meses del comienzo de la enfermedad, y a menudo solo afecta a una articulación (v. **tabla 180.4**). Afecta de forma predominante a las articulaciones grandes de las extremidades inferiores, como las rodillas

Tabla 180.2 Clasificación de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de la International League of Associations for Rheumatology

CATEGORÍA	DEFINICIÓN	EXCLUSIONES
AIJ sistémica	Artritis en ≥1 articulación con, o precedida de, fiebre durante al menos 2 semanas, que se ha demostrado que es diaria (cotidiana*) durante al menos 3 días y que está acompañada por ≥1 de los siguientes síntomas: 1. Exantema eritematoso evanescente (no fijo) 2. Aumento de tamaño generalizado de ganglios linfáticos 3. Hepatomegalia o esplenomegalia, o ambos 4. Serositis [†]	a. Psoriasis o un antecedente de psoriasis en el paciente o familiar de primer grado b. Artritis en un varón con HLA-B27 que comienza pasados 6 meses tras el nacimiento c. Espondilitis anquilosante, entesitis asociada a la artritis, sacroilitis con EII, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda, o antecedentes de una de estas enfermedades en familiar de primer grado d. Presencia de IgM FR en al menos 2 ocasiones separadas al menos 3 meses
Oligoartritis	Artritis que afecta a 1-4 articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad. Se reconocen dos subcategorías: 1. Oligoartritis persistente: que afecta a ≤4 articulaciones durante el curso de la enfermedad 2. Oligoartritis extensa: que afecta a >4 articulaciones después de los primeros 6 meses de enfermedad	a, b, c, d (v. fila anterior) más e. Presencia de AIJ sistémica en el paciente
Poliartritis (FR negativo)	Artritis que afecta a ≥5 articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad; la prueba del FR es negativa	a, b, c, d, e
Poliartritis (FR positivo)	Artritis que afecta a ≥5 articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad; son positivas ≥2 pruebas de FR con al menos 3 meses de separación durante los primeros 6 meses de enfermedad	a, b, c, e
Artritis psoriásica	Artritis y psoriasis, o artritis y al menos 2 de los siguientes casos: 1. Dactilitis [‡] 2. Punteado ungual [§] y onicólisis 3. Psoriasis en un familiar de primer grado	b, c, d, e
Entesitis asociada a la artritis	Artritis y entesitis , o artritis o entesitis con al menos 2 de los siguientes casos: 1. Presencia de una anamnesis de afectación articular sacroiliaca o dolor lumbosacro inflamatorio, o ambos [¶] 2. Presencia del antígeno HLA-B27 3. Inicio de artritis en un varón >6 años de edad 4. Uveítis anterior aguda (sintomática) 5. Antecedentes de espondilitis anquilosante, entesitis asociada a la artritis, sacroilitis con la EII, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en un familiar de primer grado	a, d, e
Artritis indiferenciada	Artritis que no cumple los criterios o cumple ≥2 de las categorías citadas arriba	

*La fiebre cotidiana se define como aquella que alcanza 39 °C una vez al día y vuelve a los 37 °C entre los picos febriles.

[†]Serositis se refiere a pericarditis, pleuritis, peritonitis o cualquier combinación de las 3.

[‡]La dactilitis es una inflamación de ≥1 dedo, generalmente con una distribución asimétrica, que se extiende más allá del borde articular.

[§]Un mínimo de 2 hoyuelos en 1 o más uñas en cualquier momento.

^{||}Entesitis se define como sensibilidad en la inserción de un tendón, ligamento, cápsula articular o fascia del hueso.

[¶]Dolor lumbosacro inflamatorio se refiere al dolor lumbosacro en reposo con rigidez matutina que mejora con el movimiento.

EII, enfermedad inflamatoria intestinal; FR, factor reumatoide.

De Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr, et al, editors: *Kelley's textbook of rheumatology*, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.

Tabla 180.3 Características de las clasificaciones de la ACR y de la ILAR de la artritis crónica infantil

PARÁMETRO	ACR (1977)	ILAR (1997)
Término	Artritis reumatoide juvenil (ARJ)	Artritis idiopática juvenil (AIJ)
Duración mínima	≥6 semanas	≥6 semanas
Edad de inicio	<16 años	<16 años
≤4 articulaciones en los primeros 6 meses después de la presentación	Pauciarticular	Oligoartritis: Persistente: <4 articulaciones en el curso de la enfermedad Extendida: >4 articulaciones después de 6 meses
>4 articulaciones en los primeros 6 meses después de la presentación	Poliarticular	Poliarticular FR negativo Poliarticular FR positivo
Fiebre, exantemas, artritis	Sistémico	Sistémico
Incluye otras categorías	Exclusión de otras formas	Artritis psoriásica Entesitis asociada a la artritis Indiferenciado: No se ajusta a otras categorías Se ajusta a más de una categoría
Inclusión de la artritis psoriásica, enfermedad intestinal inflamatoria, espondilitis anquilosante	No (v. cap. 181)	Sí

Tabla 180.4 Resumen de las características principales de los subtipos de artritis idiopática juvenil

SUBTIPO DE LA ILAR	EDAD MÁXIMA DE INICIO (AÑOS)	PROPORCIÓN DE MUJERES Y VARONES	% DE CLASES DE AJ	PATRÓN DE ARTRITIS	CARACTÉRISTICAS EXTRARTICULARES	PRUEBAS DE LABORATORIO	NOTAS SOBRE EL TRATAMIENTO
Artritis sistémica	1-5	1:1	5-15	Poliarticular, suele afectar a las rodillas, las muñecas y los tobillos; también a los dedos, el cuello y las caderas	Fiebre diaria; exantema evanescente; pericarditis; pleuritis	Anemia; leucocitos ↑↑; VSG ↑↑; PCR ↑↑; ferritina ↑; plaquetas ↑↑ (normal o ↓ en SAM)	Menos receptivo al tratamiento estándar con MTX y sustancias anti-TNF; considerar el antagonista del receptor de la IL-1 o IL-6 en los casos resistentes
Oligoartritis	2-4	3:1	40-50 (pero hay variación étnica)	Rodillas ++; tobillos, dedos +	Uveítis en ≈30% de los casos	ANA positivos en ≈60%; los resultados de otras pruebas generalmente son normales; puede tener VSG/CPR levemente ↑	AINE y corticoides intrarticulares; ocasionalmente es necesario MTX
Poliartritis:							
FR negativo	2-4 y 10-14	3:1 y 10:1	20-35	Simétrico o asimétrico; articulaciones pequeñas y grandes; columna cervical; articulación temporomandibular	Uveítis en ≈10%	ANA positivos en el 40%; FR negativo; VSG ↑ o ↑↑; PCR ↑ o normal; anemia leve	Tratamiento estándar con MTX y AINE; después, si no hay respuesta, sustancias anti-TNF y otras biológicas, entre ellas abatacept, como tratamiento de elección
FR positivo	9-12	9:1	<10	Poliartritis simétrica intensa	Nódulos reumatoideos en el 10%; fiebreña	FR positivo; VSG ↑↑/normal; anemia leve	Improbable remisión a largo plazo; está justificado el tratamiento intensivo temprano
Artritis psoriásica	2-4 y 9-11	2:1	5-10	Artritis asimétrica de las articulaciones pequeñas o medianas	Uveítis en el 10%; psoriasis en el 50%	ANA positivos en el 50%; VSG ↑; PCR ↑/normal; anemia leve	AINE y corticoides intrarticulares; MTX y sustancias contra el TNF
Entesitis asociada a artritis	9-12	1:7	5-10	Afecta de forma predominante a las articulaciones de los miembros inferiores; a veces al esqueleto axial (pero menos que en los adultos, espondilitis anquilosante)	Uveítis anterior aguda; asociada a artritis reactiva y a enfermedad inflamatoria intestinal	El 80% de los pacientes tiene HLA-B27	AINE y corticoides intrarticulares; se puede considerar la sulfasalazina como alternativa al MTX; sustancias contra el TNF

AINE, antiinflamatorios no esteroides; ANA, anticuerpos antinucleares; FR, factor reumatoide; IL, interleucina; ILAR, International League of Associations for Reumatology; MTX, metotrexato; PCR, proteína C reactiva; SAM, síndrome de activación de macrófagos; TNF, factor de necrosis tumoral; VSG, velocidad de sedimentación globular.

De Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr, et al., editores: Kelley's textbook of rheumatology, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.



Fig. 180.1 Muestra de biopsia sinovial de un niño de 10 años con artritis idiopática juvenil oligoarticular. Hay una infiltración densa de linfocitos y células plasmáticas en la membrana sinovial.

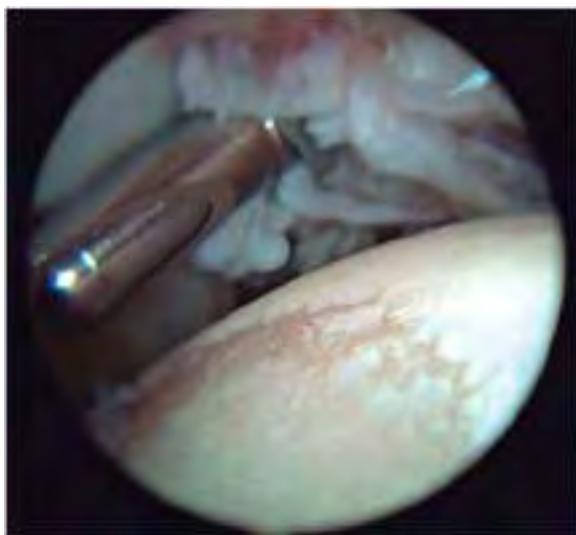


Fig. 180.2 Artroscopia del hombro de un niño con artritis idiopática juvenil que muestra la formación del paño y erosiones en los cartílagos. (Por cortesía del Dr. Alison Toth.)

y los tobillos (fig. 180.4). La afectación aislada de las articulaciones grandes de las extremidades superiores es menos frecuente. Aquellos en los que la enfermedad nunca aparece en más de 4 articulaciones se consideran afectados de una **AIJ oligoarticular persistente**, mientras que si la enfermedad evoluciona a lo largo del tiempo en más de 4 articulaciones después de 6 meses la clasificación cambia a **AIJ oligoarticular extendida** y se asocia a un pronóstico peor. La afectación aislada de la cadera es un síntoma que *casi nunca* se presenta e indica una ARE (v. cap. 181) o una causa no reumática. La presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) confiere un incremento del riesgo de uveítis anterior asintomática y requiere un examen periódico con lámpara de hendidura (tabla 180.5). Los ANA positivos también pueden correlacionarse con una edad más joven de inicio de la enfermedad, el sexo femenino, la artritis asimétrica y un número inferior de articulaciones afectadas a lo largo del tiempo.

La **poliartritis** se caracteriza por la inflamación de ≥ 5 articulaciones de las extremidades superiores o inferiores (figs. 180.5 y 180.6). La poliartritis con factor reumatoide (FR) positivo se asemeja a la presentación simétrica característica de la artritis reumatoide adulta. Los **nódulos reumatoideos** en las superficies extensoras de los codos, la columna y los tendones de Aquiles, aunque inusuales, se asocian a evoluciones más graves y la mayoría de las veces ocurren de forma exclusiva en individuos con FR (fig. 180.7). La **micrognatia** manifiesta la afectación crónica de la articulación temporomandibular (fig. 180.8). La afectación de las vértebras cervicales (fig. 180.9), que se presenta como una disminución de la extensión del cuello, conlleva el riesgo de subluxación atlantoaxial y de secuelas neurológicas. La afectación de la cadera puede ser sutil, y la exploración encuentra una AM disminuida o dolorosa (fig. 180.10).



Fig. 180.3 RM con gadolinio de un niño de 10 años con artritis idiopática juvenil (el mismo paciente que el de la fig. 180.1). La señal blanca densa en la membrana sinovial, cerca de la parte distal del fémur, la parte proximal de la tibia y la rótula refleja la inflamación. La RM de la rodilla es útil para excluir lesiones en los ligamentos, condromalacia rotuliana y tumores.



Fig. 180.4 Artritis idiopática juvenil oligoarticular con edema y contractura en flexión de la rodilla derecha.

La **AIJs** se caracteriza por artritis, fiebre, exantema y afectación visceral prominente, que incluye hepatosplenomegalia, linfadenopatía y serositis (pericarditis). La fiebre característica, definida por picos febriles de $\geq 39^{\circ}\text{C}$, aparece a diario o cada 2 días durante al menos 2 semanas, con un retorno rápido a temperaturas normales o hipotérmicas (fig. 180.11). La fiebre suele

Tabla 180.5 Frecuencia de exploración oftalmológica en pacientes con artritis idiopática juvenil

DERIVACIÓN

- Los pacientes deben ser derivados en el momento del diagnóstico, o sospecha, de AIJ

EXAMEN INICIAL DE CRIBADO

- Debe realizarse lo antes posible y no más tarde de 6 semanas desde la derivación
- Los pacientes con sintomatología ocular deben ser vistos antes de una semana desde la derivación

SEGUIMIENTO

- Evaluación en dos intervalos mensuales desde el inicio de la artritis hasta los 6 meses
- Seguimiento con 3-4 valoraciones mensuales durante el tiempo que se describe a continuación

AIJ OLIGOARTICULAR, ARTRITIS PSORIÁSICA Y ARTRITIS RELACIONADA CON ENTESITIS INDEPENDIENTEMENTE DEL ESTADO DE ANA, INICIO ANTES DE LOS 11 AÑOS

EDAD DE INICIO (AÑOS)	DURACIÓN DEL SEGUIMIENTO (AÑOS)
<3	8
4	6
5-8	3
9-10	1

POLIARTICULAR, AIJ CON ANA POSITIVO, INICIO <10 AÑOS	
EDAD DE INICIO (AÑOS)	DURACIÓN DEL SEGUIMIENTO (AÑOS)
<6	5
6-9	2

• Poliarticular, AIJ con ANA negativo, inicio <7 años

• Cribado durante 5 años para todos los niños

• AIJ sistémica y AIJ poliarticular con factor reumatoide positivo Riesgo de uveítis muy bajo; sin embargo, la incertidumbre diagnóstica en las primeras etapas y el solapamiento de los síntomas pueden significar que está indicado el cribado inicial

• Todas las categorías, inicio >11 años Seguimiento durante un año para todas las edades

• Tras suspender tratamiento inmunosupresor (p. ej., metotrexato) Dos valoraciones mensuales durante 6 meses, después volver a la frecuencia previa de cribaje

• Después del alta del cribado Los pacientes deben recibir asesoramiento sobre autoexploración regular mediante la comprobación de la visión de forma monocular una vez por semana y cuándo buscar asesoramiento médico

Se puede precisar un seguimiento indefinido en situaciones en las que una persona joven no puede detectar cambios en la visión o no está dispuesta a una nueva derivación

Revisión anual por un optometrista de forma complementaria

De Clarke SLN, Sen ES, Ramanan AV: Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol* 14:27, 2016. p. 3.

presentarse por la tarde y con frecuencia va acompañada de un exantema macular eritematoso suave. Las **lesiones de color salmón** evanescientes típicas de la AIJs son lineales o circulares y su distribución frecuente se produce sobre el tronco y la región proximal de las extremidades (fig. 180.12). El exantema clásico no es pruriginoso y es transitorio, y las lesiones duran <1 hora. A menudo hay un **fenómeno de Koebner**, una hipersensibilidad cutánea en la que un traumatismo superficial provoca las lesiones clásicas. El calor también puede provocar el exantema. La fiebre, los exantemas, la hepatosplenomegalia y la linfadenopatía aparecen en >70% de los niños afectados. Sin artritis, el **diagnóstico diferencial** abarca los síndromes con fiebre episódica (autoinflamatorios) (v. cap. 188), las infecciones (endocarditis, fiebre reumática, brucelosis), otros trastornos reumáticos (lupus eritematoso sistémico, síndromes vasculíticos, enfermedad del suero, enfermedad de Kawasaki, sarcoidosis, enfermedad de Castleman), enfermedad inflamatoria intestinal, síndromes hemofagocíticos y las neoplasias malignas. Al principio



Fig. 180.5 Manos y muñecas de una niña con artritis idiopática juvenil poliarticular que no tenía factor reumatoide. Obsérvense la afectación simétrica de las muñecas, las articulaciones metacarpofalángicas y articulaciones interfalangícas proximales y distales. En esta fotografía hay un vendaje oclusivo con pomada en la mano derecha de la paciente a la que se está preparando para la colocación de una vía intravenosa para la administración de una sustancia biológica.



Fig. 180.6 Progresión de la destrucción articular en una niña con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenía factor reumatoide, a pesar de la dosis de corticoides que sería suficiente para suprimir los síntomas en el intervalo entre las radiografías que se muestran en **A** y **B**. **A**, Radiografía de la mano al inicio. **B**, Radiografía tomada 4 años después, que muestra una pérdida de cartílago articular y cambios destructivos en las articulaciones metacarpofalángicas e interfalangícas distales y proximales, así como destrucción y artrodesis en los huesos de las muñecas.

algunos niños solo presentan signos sistémicos que evolucionan con el tiempo, pero el diagnóstico definitivo requiere la presencia de artritis. Esta puede afectar a una o a varias articulaciones, pero el curso es clásicamente poliarticular, puede ser muy destructivo y puede afectar a la cadera, las vértebras cervicales y la articulación temporomandibular.

El **síndrome de activación del macrófago (SAM)** es una complicación poco frecuente pero posiblemente mortal de la AIJs que puede ocurrir en cualquier momento (al principio, cambio de medicamento, activa o remisión) durante el curso de la enfermedad. También nos referimos a él como un **síndrome hemofagocítico secundario** o **linfohistiocitosis hemofagocítica** (LHH) (v. cap. 534). Cada vez hay más pruebas de que la AIJs/SAM y la LHH comparten defectos funcionales similares en la actividad del linfocito citotóxico que depende de gránulos. Además, el SAM asociado a AIJs y la LHH comparten variantes genéticas en aproximadamente el 35% de los pacientes con AIJs/SAM. El SAM se manifiesta clásicamente con un comienzo agudo de fiebre alta, linfadenopatía, esplenomegalia y encefalopatía. La evaluación de laboratorio muestra trombocitopenia y leucopenia con elevación de las enzimas hepáticas, la lactatodeshidrogenasa, la ferritina y los triglicéridos.



Fig. 180.7 Nódulos reumátoides sobre las prominencias óseas en un adolescente con poliartritis con factor reumatoide. (De Rosenberg AM, Oen KG: Polyarthritis. En Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, et al, editors: Textbook of pediatric rheumatology, ed 6, Philadelphia, 2011, Saunders Elsevier, Fig 15-5, p 257.)

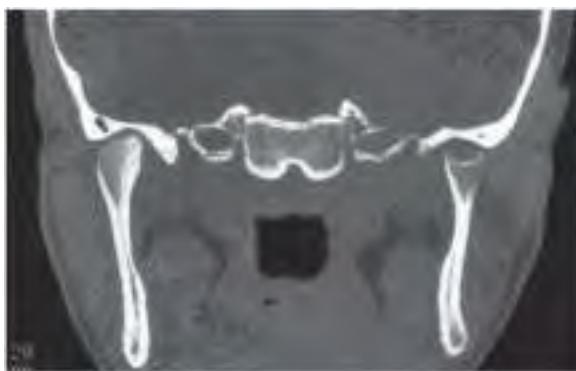


Fig. 180.8 TC de la articulación temporomandibular de un paciente con artritis idiopática juvenil que muestra la destrucción en la parte derecha.



Fig. 180.9 Radiografía de la columna cervical de un paciente con artritis idiopática juvenil activa, que muestra la artrodesis del arco neural entre las articulaciones C2 y C3, el estrechamiento y la erosión de las articulaciones del arco neural restante, la eliminación del espacio epifisario y la pérdida de la lordosis normal.



Fig. 180.10 Enfermedad grave de la cadera en un niño de 13 años con artritis idiopática juvenil activa sistémica. La radiografía muestra la destrucción de la cabeza del fémur y del acetábulos, con un estrechamiento del espacio articular y la subluxación de la parte izquierda de la cadera. El paciente había recibido corticoides por vía sistémica durante 9 años.

Los pacientes pueden sufrir púrpura y hemorragias mucosas, así como mostrar cantidades elevadas de los productos de degradación de la fibrina y unos tiempos de protrombina y protromboplastina parcial prolongados. La velocidad de sedimentación globular (VSG) disminuye debido a la hipofibrinogenemia y la disfunción hepática, un rasgo útil en la distinción del SAM de la exacerbación de una enfermedad sistémica ([tabla 180.6](#)). Un grupo de consenso internacional desarrolló un conjunto de criterios de clasificación para el SAM asociado a AIJs, incluyendo la hiperferritinemia ($>684 \text{ ng/ml}$) y dos de los siguientes: trombocitopenia ($\leq 181 \times 10^9/\text{l}$), enzimas hepáticas elevadas (aspartato aminotransferasa $>48 \text{ U/l}$), hipertrigliceridemia ($>156 \text{ mg/dl}$) e hipofibrinogenemia ($\leq 360 \text{ mg/dl}$) ([tabla 180.6](#)). Estos criterios se aplican a un paciente febril en el que se sospeche AIJs y en ausencia de trastornos como trombocitopenia inmunomedida, hepatitis infecciosa, hipertrigliceridemia familiar o leishmaniasis visceral. *Un cambio relativo en los valores de laboratorio probablemente es más relevante a la hora de hacer un diagnóstico temprano que los valores absolutos normales.* Una biopsia y aspiración de la médula ósea puede resultar de ayuda en el diagnóstico, pero la presencia de hemofagocitosis no siempre es evidente. Puede ser eficaz un tratamiento urgente intravenoso con dosis altas de metilprednisolona, ciclosporina o anakinra. Los casos graves pueden necesitar un tratamiento similar al de la LHH primaria (v. cap. 534).

El metabolismo óseo mineral y la maduración esquelética pueden verse gravemente afectados en los niños con AIJ, dependiendo del subtipo. Los niños con AIJ pueden tener una disminución de la masa ósea (osteopenia), que parece asociarse al incremento de la actividad de la enfermedad. El

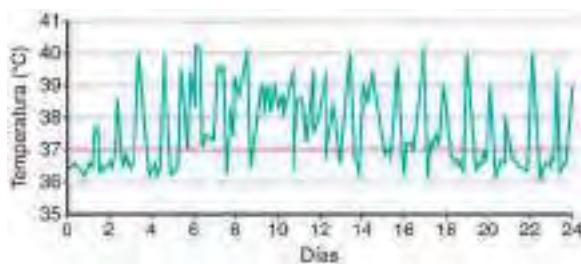


Fig. 180.11 Fiebre intermitente con picos altos en un paciente de 3 años de edad con artritis idiopática juvenil sistémica. (De Ravelli A, Martini A: Juvenile idiopathic arthritis, Lancet 369:767–778, 2007.)

aumento de las concentraciones de citocinas como el TNF α y la IL-6, ambos reguladores clave del metabolismo óseo, tiene efectos perniciosos en el hueso dentro de la articulación, así como en el ámbito sistémico en los huesos axiales y apendiculares. Las anomalías en la maduración esquelética se hacen más prominentes durante el brote de crecimiento puberal.

DIAGNÓSTICO

La AIJ es un diagnóstico clínico sin ninguna prueba diagnóstica de laboratorio. Por tanto, es esencial la escrupulosa exclusión clínica de otras enfermedades y de muchas imitadoras. Los datos de laboratorio, incluidos los

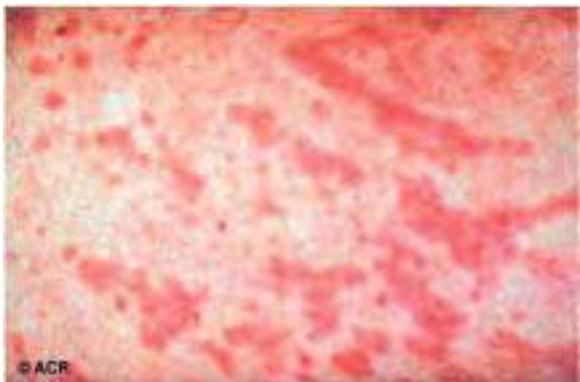


Fig. 180.12 Exantema característico de la artritis idiopática juvenil sistémica. El exantema es de color salmón, macular y no pruriginoso. Las lesiones individuales son transitorias y aparecen en forma de cultivos sobre el tronco y las extremidades. (Reproducida del American College of Rheumatology: Clinical slide collection on the rheumatic diseases, Atlanta, copyright 1991, 1995, 1997, ACR. Con autorización del American College of Rheumatology.)

Tabla 180.6 Síndrome de activación de macrófago (SAM)

CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO*

1. Citopenias
2. Pruebas anormales de la función hepática
3. Coagulopatía (hipofibrinogenemia)
4. Disminución de la velocidad de sedimentación globular
5. Hipertrigliceridemia
6. Hiponatremia
7. Hipoalbuminemia
8. Hiperferritinemia
9. CD25 y CD163 elevados

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS*

1. Fiebre no recurrente
2. Hepatomegalia
3. Esplenomegalia
4. Linfadenopatía
5. Hemorragias
6. Disfunción del sistema nervioso central (dolor de cabeza, convulsiones, letargo, coma, desorientación)

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS*

1. Hemofagocitosis de macrófagos en el aspirado de médula ósea
2. Aumento de la tinción de CD163 de la médula ósea

CRITERIOS PROPUESTOS PARA SAM EN AIJS†

- Ferritina sérica >684 ng/ml y
- 2 de los siguientes:
 - Trombocitopenia ($\leq 181 \times 10^9/l$)
 - Elevación de las enzimas hepáticas (aspartato transaminasa >48 U/l)
 - Hipertrigliceridemia (>156 mg/dl)
 - Hipofibrinogenemia ($\leq 360 \text{ mg/dl}$)

*De Ravelli A, Grom A, Behrens E, Cron R: Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment, *Genes Immun* 13:289–298, 2012.

†De Ravelli A, Minoia F, Davì S, et al: 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation collaborative initiative, *Arthritis Rheumatol* 68:566–576, 2016.

ANA y el FR, son solo un apoyo o pronósticos, y sus resultados pueden ser normales en pacientes con AIJ (v. [tablas 180.1, 180.3 y 180.4](#)).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial en la artritis es extenso y debe hacerse con cuidado, y es esencial una investigación cuidadosa y exhaustiva de las causas subyacentes ([tabla 180.7](#)). La anamnesis, la exploración física, las pruebas de laboratorio y las radiografías pueden ayudar a excluir otras causas posibles. La artritis puede ser una manifestación de cualquiera de las enfermedades

reumáticas multisistémicas de la infancia, como el lupus eritematoso sistémico (v. cap. 183), la dermatomiositis juvenil (v. cap. 184), la sarcoidosis (v. cap. 190) y los síndromes vasculíticos (v. cap. 192). En la esclerodermia (v. cap. 185), la limitación en la AM causada por piel esclerótica que cubre la articulación puede confundirse con las secuelas de la artritis inflamatoria crónica. La **fiebre reumática aguda** se caracteriza por un dolor articular muy intenso y dolor a la palpación, una fiebre remitente y una poliartritis migratoria. La **hepatitis autoinmunitaria** también puede asociarse a una artritis aguda.

Hay muchas infecciones asociadas a la artritis, y el antecedente reciente de síntomas infecciosos puede ser útil para establecer la distinción. Los virus, incluidos el parvovirus B19, la rubéola, el virus de Epstein-Barr, el virus de la hepatitis B y el VIH, pueden inducir una artritis transitoria. Esta también puede aparecer después de infecciones intestinales (v. cap. 182). La **enfermedad de Lyme** debería considerarse en los niños con oligoartritis que viven o visitan áreas endémicas (v. cap. 249). Aunque debe buscarse el antecedente de exposición a garrapatas, que precede a la enfermedad seudogripeal, y el consiguiente exantema, estos no siempre están presentes. La artritis monoarticular que no responde a un tratamiento antiinflamatorio puede ser el resultado de una infección micobacteriana crónica o de otro tipo como la de *Kingella kingae*, y el diagnóstico se establece mediante la biopsia o el análisis del líquido sinovial (PCR). Un inicio agudo de fiebre y una articulación inflamada, dolorosa y eritematosa indican una artritis séptica (v. cap. 705). La coxalgia aislada con limitación de la AM sugiere artritis supurativa, osteomielitis (v. cap. 704), sinovitis tóxica, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, deslizamiento de la epífisis de la cabeza del fémur y condrolirosis de la cadera (v. cap. 698).

La artritis de las extremidades inferiores y la sensibilidad en la inserción de los ligamentos y los tendones, especialmente en un varón, sugieren la presencia de una ARE (v. cap. 181). La **artritis psoriásica** puede manifestarse como una afectación articular limitada en una distribución inusual (p. ej., las articulaciones pequeñas de la mano y el tobillo) años antes del inicio de la enfermedad cutánea. La **enfermedad inflamatoria intestinal** puede manifestarse como una oligoartritis, que generalmente afecta a las articulaciones de las extremidades inferiores, así como síntomas digestivos, elevaciones de la VSG y anemia microcítica.

Muchas enfermedades se presentan exclusivamente con artralgias (p. ej., dolor articular). La hipermovilidad puede provocar dolor articular, especialmente en las extremidades inferiores. Deberían sospecharse dolores crónicos en niños con edades comprendidas entre los 4-12 años que refieran dolor en una pierna durante la noche con pruebas normales y sin síntomas matutinos. El dolor nocturno que despierta al niño también alerta de la posibilidad de un tumor maligno. Un adolescente que falta al colegio durante días puede indicar un diagnóstico de fibromialgia (v. cap. 193).

Los niños con **leucemia** o **neuroblastoma** pueden tener dolor articular u óseo debido a la infiltración maligna del hueso, el líquido sinovial o, con mayor frecuencia, la médula ósea, a veces meses antes de mostrar linfoblastos en la sangre periférica. La exploración física puede revelar que no hay sensibilidad, dolor profundo con la palpación del hueso, o un dolor desproporcionado a los resultados de la exploración. El dolor maligno suele despertar al niño y puede provocar citopenias. Debido a que las plaquetas son reactantes de fase aguda, una VSG alta con leucopenia y un recuento de plaquetas bajo pueden ser una pista de una leucemia subyacente. Además, la fiebre diaria característica de la AIJs falta en los tumores malignos. Es necesario examinar la médula ósea para establecer un diagnóstico. Algunas enfermedades, como la fibrosis quística, la diabetes mellitus y las glucogenosis, se asocian a artropatías (v. cap. 194). El edema que se extiende más allá de la articulación puede ser un signo de linfedema o púrpura de Henoch-Schönlein (v. cap. 192). Se produce una artritis periférica indistinguible de la AIJ en las inmunodeficiencias humorales (v. cap. 150), como la inmunodeficiencia común variable y la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. Las displasias esqueléticas asociadas a una artropatía degenerativa se diagnostican por sus anomalías radiológicas características.

La AIJ de inicio sistémico suele presentarse con fiebre de origen desconocido (v. cap. 204). Las consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial son las infecciones (endocarditis, brucellosis, linfadenitis regional bacteriana, fiebre Q, mononucleosis), las enfermedades autoinflamatorias (v. cap. 188), las neoplasias malignas (leucemia, linfoma, neuroblastoma) y la LHH (v. cap. 534.2).

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las anomalías hematológicas suelen reflejar el grado de inflamación sistémica o articular, con elevación del recuento de leucocitos y plaquetas, y una anemia microcítica. La inflamación también puede provocar elevaciones de la VSG y de la proteína C reactiva, aunque no es inusual que ambas sean normales en los niños con AIJ.

Existen títulos elevados de ANA en un 40-85% de los niños con AIJs oligoarticular o poliarticular, pero no es habitual en la AIJs. Los ANA

Tabla 180.7 Condiciones que causan artritis o dolor en las extremidades

ENFERMEDADES REUMÁTICAS E INFLAMATORIAS	
Artritis idiopática juvenil	Deficiencia de vitamina C (escorbuto)
Lupus eritematoso sistémico	Enfermedad hereditaria del tejido conectivo (síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos)
Dermatomiositis juvenil	Enfermedad de Fabry
Poliarteritis nodosa	Enfermedad de Farber
Esclerodermia	Amiloidosis (fiebre mediterránea familiar)
Síndrome de Sjögren	
Enfermedad de Behçet	
Síndromes de solapamiento	
Vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA)	
Sarcoidosis	
Síndrome de Kawasaki	
Púrpura de Henoch-Schönlein	
Osteomielitis multifocal crónica recurrente	
ESPONDILOARTROPATÍAS SERONEGATIVAS	
Espondilitis anquilosante juvenil	
Enfermedad inflamatoria intestinal	
Artritis psoriásica	
Artritis reactiva asociada con uretritis, iridociclitis y lesiones mucocutáneas	
ENFERMEDADES INFECCIOSAS	
Artritis bacteriana (artritis séptica, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Kingella kingae</i> , neumococo, gonococo, <i>Haemophilus influenzae</i>)	
Enfermedad de Lyme	
Enfermedad viral (parvovirus, rubéola, paperas, Epstein-Barr, hepatitis B, Chikungunya)	
Artritis fungica	
Infección por micobacterias	
Infección por espiroquetas	
Endocarditis	
ARTRITIS REACTIVA	
Fiebre reumática aguda	
Artritis reactiva (postinfecciosa causada por <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Chlamydia</i> o meningococo)	
Enfermedad del suero	
Sinovitis tóxica de la cadera	
Postinmunización	
INMUNODEFICIENCIAS	
Hipogammaglobulinemia	
Deficiencia de inmunoglobulina A	
Enfermedad de la inmunodeficiencia variable común (CVID)	
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	
TRASTORNOS CONGÉNITOS Y METABÓLICOS	
Gota	
Seudogota	
Mucopolisacaridosis	
Enfermedad tiroidea (hipotiroidismo, hipertiroidismo)	
Hiperparatiroidismo	
Deficiencia de vitamina C (escorbuto)	
Enfermedad hereditaria del tejido conectivo (síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos)	
Enfermedad de Fabry	
Enfermedad de Farber	
Amiloidosis (fiebre mediterránea familiar)	
TRAUSTORNOS ÓSEOS Y CARTILAGINOSOS	
Traumatismo	
Síndrome de dolor patelofemoral	
Síndromes de hipermovilidad	
Osteocondritis disecante	
Necrosis avascular (incluida la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes)	
Osteoartropatía hipertrófica	
Deslizamiento de epífisis capital femoral	
Osteolisis	
Tumores óseos benignos (incluido el osteoma osteoide)	
Histiocitosis de células de Langerhans	
Raquítismo	
TRASTORNOS NEUROPÁTICOS	
Neuropatías periféricas	
Síndrome del túnel carpiano	
Articulaciones de Charcot	
TRASTORNOS NEOPLÁSICOS	
Leucemia	
Neuroblastoma	
Linfoma	
Tumores óseos (osteosarcoma, sarcoma de Ewing)	
Síndromes histiocíticos	
Tumores sinoviales	
TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS	
Hemofilia	
Hemoglobinopatías (incluida la enfermedad de células falciformes)	
TRASTORNOS DIVERSOS	
Enfermedades autoinflamatorias	
Osteomielitis multifocal recurrente	
Sinovitis villonodular pigmentada	
Sinovitis de espina vegetal (artritis por cuerpo extraño)	
Miositis osificante	
Fascitis eosinofílica	
Tendinitis (lesión por uso excesivo)	
Fenómeno de Raynaud	
Síndromes hemofagocíticos	
SÍNDROMES DOLOROSOS	
Fibromialgia	
Dolores de crecimiento	
Depresión (con somatización)	
Síndrome de dolor regional complejo	

detectables se asocian a un mayor riesgo de **uveítis crónica** en la AIJ. Aproximadamente el 5-15% de los pacientes con AIJ poliarticular tiene FR. El anticuerpo contra el péptido citrulinado cíclico, como el FR, es un marcador de enfermedad más grave. Pueden darse resultados positivos a los ANA y al FR asociados a enfermedades transitorias, como una infección vírica.

Los niños con AIJs suelen tener incrementos notables de los marcadores inflamatorios y del número de leucocitos y plaquetas. Las concentraciones de hemoglobina son bajas, normalmente de 7-10 g/dl, con índices compatibles con una anemia de enfermedad crónica. La VSG es generalmente alta, excepto en el SAM. Aunque las concentraciones de inmunoglobulina tienden a ser altas, los ANA y el FR son infrecuentes. Los valores de la ferritina suelen estar elevados y pueden incrementarse notablemente en el SAM ($>10.000 \text{ ng/ml}$). En el marco del SAM, todas las líneas celulares tienen la capacidad de disminuir precipitadamente debido al proceso consumtivo. Un número bajo o normal de plaquetas y de leucocitos en un niño con AIJs debería aumentar la preocupación por el SAM.

Los cambios radiográficos tempranos en la artritis son el edema tisular, la osteopenia periarticular y la aposición de hueso nuevo perióstico alrededor

de las articulaciones afectadas (fig. 180.13). La enfermedad activa puede llevar a producir erosiones subcondrales, la pérdida del cartílago, con diferentes grados de destrucción ósea y de artrodesis. Los cambios radiográficos característicos en las vértebras cervicales, más frecuentemente en las articulaciones del arco neural en C2-C3 (v. fig. 180.9), pueden progresar a una subluxación atlantoaxial. La RM es más sensible que las radiografías en la detección de los cambios tempranos (fig. 180.14).

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son alcanzar la remisión de la enfermedad, prevenir o detener el daño articular e impulsar el crecimiento y desarrollo normales. Todos los niños con AIJ necesitan planes de tratamiento individualizados, y es necesario adaptar la atención al paciente en función del subtipo y gravedad de la enfermedad, de la presencia de indicadores pronósticos de gravedad y de la respuesta a los medicamentos. El tratamiento de la enfermedad también requiere controlar los posibles efectos tóxicos farmacológicos (v. cap. 179).

Los niños con oligoartritis muestran a menudo una respuesta parcial a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), con mejora de

la inflamación y del dolor ([tabla 180.8](#)). A los que no responden o responden parcialmente después de 4-6 semanas de tratamiento con AINE o a los que tienen limitaciones funcionales, como una contractura articular o discordancias en la longitud de las piernas, les serán beneficiosas las infiltraciones intraarticulares de corticoides. El *hexacetónido de triamcinolona* es un preparado de acción larga que proporciona una respuesta prolongada. Una parte sustancial de pacientes con oligoartritis no responde a los AINE ni a las inyecciones y por tanto necesita un tratamiento con fármacos anti-rreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), incluyendo metotrexato y, si no hay respuesta, inhibidores del TNF.

Los AINE solos raramente inducen a la remisión de la enfermedad en los niños con poliartritis o AIJs. El *metotrexato* es el más antiguo y el menos

tóxico de los FARME disponibles para el tratamiento coadyuvante. Se puede tardar 6-12 semanas en ver los efectos del metotrexato. La ineficacia del tratamiento solo con metotrexato justifica la adición de un FARME biológico. Los medicamentos biológicos que inhiben las citocinas proinflamatorias, como el TNF α , la IL-1 y la IL-6, han mostrado un excelente control de la enfermedad. Los antagonistas del TNF α (p. ej., *etanercept*, *adalimumab*) se emplean para tratar a niños con una respuesta inadecuada al metotrexato, con factores pronósticos de gravedad o con un inicio grave de la enfermedad. Un tratamiento inicial intensivo con una combinación de metotrexato y un antagonista del TNF α puede hacer que se logre antes una enfermedad clínica inactiva. El *abatacept*, un inhibidor selectivo de la activación de linfocitos T, y *tocilizumab*, un antagonista del receptor de IL-6, han demostrado eficacia y están aprobados para el tratamiento de la AIJ poliarticular ([tabla 180.8](#)).

La inhibición del TNF no es tan eficaz para los síntomas sistémicos de la AIJs. Cuando los síntomas sistémicos dominan, se empieza con los esteroides sistémicos seguidos del inicio del tratamiento con antagonistas de la IL-1 o de la IL-6, que inducen con frecuencia una respuesta rápida e intensa. Los pacientes con una actividad acentuada de la enfermedad pueden pasar directamente a la anakinra. El *canakinumab*, un inhibidor de la IL-1 β , y *tocilizumab*, son tratamientos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para la AIJs en los niños mayores de 2 años ([tabla 180.8](#)). Hay planes terapéuticos estandarizados y consensuados como guía para el tratamiento de la AIJs. Se trata de 4 planes terapéuticos basados en los glucocorticoides, el metotrexato, la anakinra o el tocilizumab con el uso opcional de los glucocorticoides en los últimos 3 planes según la indicación clínica.

Con la llegada de los nuevos FARME, es frecuente evitar o minimizar el uso de los corticoides sistémicos. Los corticoides sistémicos solo se recomiendan para el tratamiento de enfermedades sistémicas graves, como *tratamientos puente* mientras se espera la respuesta terapéutica a los FARME y para el control de la uveítis. Los corticoides acarrean efectos tóxicos graves, como el síndrome de Cushing, el retraso del crecimiento y la osteopenia, y además no impiden la destrucción articular.

Los inhibidores orales de la cinasa Jano (JAK) (tofacitinib, ruxolitinib) inhiben las vías transmisoras de señales de JAK implicadas en la activación inmunitaria y en la inflamación. El *tofacitinib* está aprobado por la FDA para adultos con artritis reumatoide.

El tratamiento de la AIJ tiene que incluir exploraciones oftalmológicas periódicas con lámpara de hendidura para controlar la uveítis asintomática ([figs. 180.15 y 180.16](#); v. [tabla 180.4](#)). El tratamiento óptimo de la uveítis requiere la colaboración del oftalmólogo y el reumatólogo; el tratamiento inicial puede incluir midriáticos y corticoides de uso tópico, sistémicos o mediante una inyección periocular. Los FARME reducen la exposición a los corticoides, y el metotrexato y los inhibidores del TNF α (*adalimumab* e *infliximab*) son eficaces en el tratamiento de la uveítis grave.

Es importante que los niños con AIJ sigan una dieta supervisada para asegurar la ingestión adecuada de calcio, vitamina D, proteínas y calorías. Los asistentes sociales y el personal de enfermería pueden ser apoyos importantes para los familiares, ya que ayudan a aceptar la carga de una



Fig. 180.13 Cambios radiográficos tempranos (6 meses de duración) de la artritis idiopática juvenil. El edema en los tejidos blandos y la formación de hueso nuevo periótico aparecen adyacentes a las articulaciones interfalangicas proximales 2.^a y 4.^a.



Fig. 180.14 RM de la muñeca de un niño con artritis en estas articulaciones. La imagen de la izquierda muestra múltiples erosiones en los huesos del carpo. La imagen de la derecha, obtenida después de la administración de contraste con gadolinio, revela una captación compatible con la sinovitis activa.

Tabla 180.8 Tratamiento farmacológico de la artritis idiopática juvenil (AIJ)

FÁRMACOS TÍPICOS	DOSIS CARACTERÍSTICAS	SUBTIPO DE AIJ	EFFECTOS ADVERSOS
FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS			
Naproxeno	15 mg/kg/día v.o. divididos en dos dosis al día (dosis máxima 500 mg dos veces al día)	Poliartritis	Gastritis, toxicidad renal y hepática, seudoporfiria
Ibuprofeno	40 mg/kg/día v.o. divididos en tres dosis al día (dosis máxima 800 mg tres veces al día)	Oligoartritis sistémica Igual que lo citado arriba	Igual que lo citado arriba
Meloxicam	0,125 mg/kg v.o. una vez al día (dosis máxima 15 mg una vez al día)	Igual que lo citado arriba	Igual que lo citado arriba
FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD			
Metotrexato	0,5-1 mg/kg v.o. o s.c. semanal (dosis máxima 25 mg/semana)	Poliartritis Oligoartritis persistente o extendida sistémica	Náuseas, vómitos, aftas bucales, toxicidad hepática, discrasias en el hemograma, inmunosupresión, teratogenia
Sulfasalazina	Al principio 12,5 mg/kg v.o. una vez al día; aumentar a 10 mg/kg/día Mantenimiento: 40-50 mg/kg divididos en dos dosis al día (dosis máxima 2 g/día)	Poliartritis	Molestias digestivas, reacción alérgica, pancitopenia, toxicidad renal y hepática, síndrome de Stevens-Johnson
Leflunomida*	10-20 mg v.o. una vez al día	Poliartritis	Molestias digestivas, toxicidad hepática, exantema alérgico, alopecia (reversible), teratogenia (es necesario lavado con colestiramina)
SUSTANCIAS BIOLÓGICAS			
<i>Anti-factor de necrosis tumoral α</i>			
Etanercept	0,8 mg/kg s.c. semanal o 0,4 mg/kg s.c. dos veces a la semana (dosis máxima 50 mg/semana)	Poliartritis Oligoartritis persistente o extendida sistémica	Inmunodepresor, preocupación por un tumor maligno, enfermedad desmielinizante, reacción de tipo lupus, reacción en la zona de la inyección
Infliximab*	3-10 mg/kg i.v. cada 4-8 semanas	Igual que lo citado arriba	Igual que lo citado arriba, reacción a la infusión
Adalimumab	10 a <15 kg: 10 mg s.c. semanas alternas 15 a <30 kg: 20 mg s.c. semanas alternas >30 kg: 40 mg s.c. semanas alternas	Igual que lo citado arriba	Igual que lo citado arriba
<i>Inmunoglobulina contra el antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico</i>			
Abatacept	<75 kg: 10 mg/kg/dosis i.v. cada 4 semanas 75-100 kg: 750 mg/dosis i.v. cada 4 semanas >100 kg: 1.000 mg/dosis i.v. cada 4 semanas s.c. una vez a la semana: 10 a <25 kg: 50 mg 25 a <50: 87,5 mg ≥50 kg: 125 mg	Poliartritis	Inmunodepresor, preocupación por un tumor maligno, reacción a la infusión
<i>Anti-CD20</i>			
Rituximab*	750 mg/m ² i.v. 2 semanas × 2 (dosis máxima 1.000 mg)	Poliartritis	Inmunodepresor, reacción a la infusión, encefalopatía multifocal progresiva
<i>Inhibidores de la interleucina 1</i>			
Anakinra*	1-2 mg/kg s.c. al día (dosis máxima 100 mg/día)	Sistémico	Inmunodepresor, molestias digestivas, reacción en el sitio de la inyección
Canakinumab	15-40 kg: 2 mg/kg/dosis s.c. cada 8 semanas >40 kg: 150 mg s.c. cada 8 semanas	Sistémico	Inmunodepresor, cefaleas, molestias digestivas, reacción en el sitio de la inyección
Rilonacept*	2,2 mg/kg/dosis s.c. semanal (dosis máxima 160 mg)	Sistémico	Inmunodepresor, reacciones alérgicas, dislipidemia, reacción en el sitio de la inyección
<i>Antagonista del receptor para la interleucina 6</i>			
Tocilizumab	i.v. cada dos semanas: <30 kg: 12 mg/kg/dosis cada 2 semanas >30 kg: 8 mg/kg/dosis cada 2 semanas (dosis máxima 800 mg) s.c.: <30 kg: 162 mg/dosis cada 3 semanas ≥30 kg: 162 mg/dosis cada 2 semanas	Poliartritis sistémica Poliartritis	Inmunodepresor, toxicidad hepática, dislipidemia, citopenias, molestias digestivas, reacción a la infusión

i.v., intravenoso; s.c., subcutáneo; v.o., vía oral.

*No está indicado para la AIJ por la Food and Drug Administration estadounidense a partir de 2018.

enfermedad crónica, identificar los recursos comunitarios apropiados y cumplir el protocolo terapéutico.

PRONÓSTICO

Aunque el curso de la AIJ en cada niño es impredecible, podemos establecer algunas generalizaciones pronósticas basándonos en el tipo y el desarrollo de la enfermedad. Los estudios que analizaban el tratamiento de la AIJ antes

de la llegada de los anti-TNFα indicaban que hasta el 50% de los pacientes con AIJ tenía una enfermedad activa que persistía hasta el inicio de la edad adulta, a menudo con limitaciones importantes de las funciones físicas.

Los niños con una enfermedad oligoarticular persistente evolucionan bien, ya que la mayoría alcanza la remisión de la enfermedad. Aquellos con una enfermedad oligoarticular extendida tienen un pronóstico peor. Los niños con oligoartritis, particularmente las niñas con ANA y con un inicio

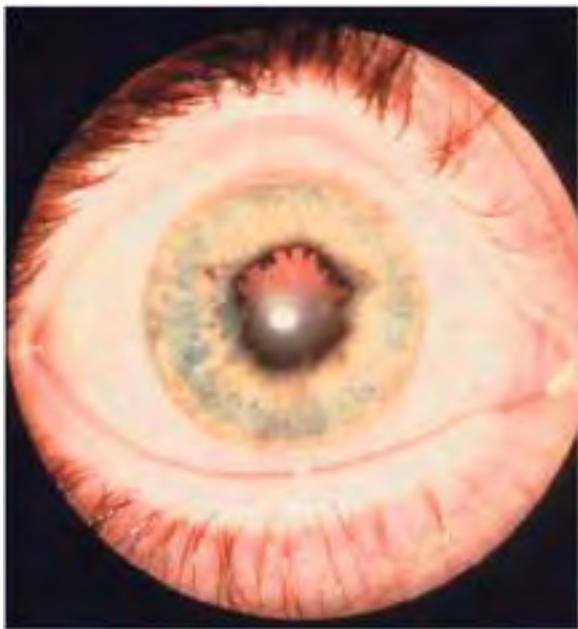


Fig. 180.15 Uveítis anterior crónica que presenta sinequias posteriores y ausencia de inflamación significativa de la esclera. (De Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors: Kelley & Firestein's textbook of rheumatology, ed 10, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig 107-5, p 1838).

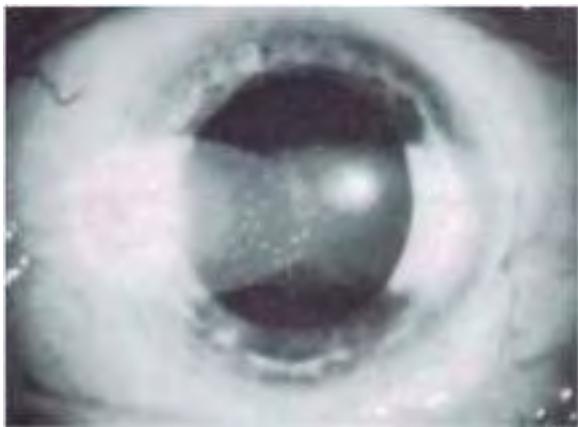


Fig. 180.16 Exploración con lámpara de hendidura que muestra una «turbidez» en el líquido de la parte anterior de la cámara (causado por un incremento del contenido de proteínas) y precipitados corneales en la superficie posterior de la córnea, que representan pequeñas acumulaciones de células inflamatorias. (Por cortesía del Dr. H.J. Kaplan. De Petty RE, Rosenbaum JT: Uveitis in juvenile idiopathic arthritis. En Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, et al, editors: Textbook of pediatric rheumatology, ed 6, Philadelphia, 2011, Saunders, Fig 20-3, p 309.)

de la artritis antes de los 6 años de edad, tienen más riesgo de sufrir una uveítis crónica. No hay ninguna asociación entre la actividad o la gravedad de la artritis y la uveítis. La uveítis anterior persistente y descontrolada (v. fig. 180.15) puede provocar sinequias posteriores, cataratas, glaucoma y queratopatías en banda y dar lugar a una ceguera. La morbilidad puede evitarse con un diagnóstico y tratamiento sistémico tempranos.

El niño con una AIJ poliarticular suele tener una inflamación articular activa de evolución más prolongada y requiere un tratamiento inmediato e intensivo. Los indicadores de una enfermedad grave y persistente son el inicio a una edad joven, la presencia de FR o nódulos reumatoideos, de anticuerpos contra el péptido citrulinado cíclico y de muchas articulaciones afectadas. La enfermedad que afecta a la cadera y a las manos y las muñecas se asocia a un pronóstico peor y puede llevar a una afectación funcional significativa.

La AIJs suele ser la más difícil de controlar en cuanto a inflamación articular y manifestaciones sistémicas. El pronóstico peor está relacionado con la distribución poliarticular de la artritis, la fiebre >3 meses y el incremento

de los marcadores inflamatorios, como el número de plaquetas y la VSG, durante >6 meses. Los inhibidores de la IL-1 y la IL-6 han cambiado el tratamiento y han mejorado los resultados en los niños con una enfermedad sistémica grave y prolongada.

Se consideran complicaciones ortopédicas la diferencia en la longitud de las piernas y las contracturas en flexión, particularmente en rodillas, caderas y muñecas. La diferencia en la longitud de las piernas puede controlarse con un alza en el zapato en el lado más corto, con el fin de evitar la escoliosis secundaria. Las contracturas en flexión requieren un control médico intensivo de la artritis, a menudo junto a infiltraciones intraarticulares de corticoides, una inmovilización apropiada y un alargamiento de los tendones afectados. Los quistes poplíteos, si son pequeños o si responden a una infiltración intraarticular de corticoides en la parte anterior de la rodilla, pueden no necesitar tratamiento.

La AIJ puede afectar a la adaptación psicosocial. Los estudios indican que, en comparación con los sujetos controlados, un número significativo de niños con AIJ tiene problemas con la adaptación y el empleo a lo largo de su vida. La incapacidad que no se asocia directamente a la artritis puede continuar hasta el comienzo de la edad adulta en el 20% de los pacientes, junto a síndromes dolorosos crónicos que continúan con una frecuencia similar. Las complicaciones psicológicas, que incluyen problemas de asistencia al colegio y socialización, pueden responder a los consejos ofrecidos por los profesionales en salud mental.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 181

Espondilitis anquilosante y otras espondiloartropatías

Pamela F. Weiss y Robert A. Colbert

El conjunto de enfermedades denominadas *espondiloartropatías* son la **espondilitis anquilosante (EA)**, la artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o a la psoriasis, y la artritis reactiva que acontece después de infecciones digestivas o genitourinarias (GU) (**tabla 181.1** y **tabla 181.2**). La **espondiloartritis (EpA)** es más común en adultos, pero todas las formas pueden presentarse durante la infancia con signos y síntomas variables. Muchos niños con EpA se clasifican en las categorías de **artritis idiopática juvenil (AIJ)**, de la **artritis relacionada con entesitis (ARE)** o de la artritis psoriásica. Los niños y adolescentes con EpA, que puede no reunir los criterios de la AIJ, incluyen artritis asociada a EII, EA juvenil (EAJ) y artritis reactiva.

EPIDEMIOLOGÍA

La AIJ se diagnostica cada año en 90 por 100.000 niños en Estados Unidos (v. cap. 180). La ARE es responsable del 10-20% de las AIJ y la edad promedio de inicio es de 12 años. En India, la ARE es la categoría más común de AIJ, siendo el 35% de los casos. A diferencia de otras categorías de AIJ, afecta con más frecuencia a hombres que a mujeres y es responsable del 60% de los casos de ARE. La EA está presente en el 0,2-0,5% de los adultos y aproximadamente el 15% de los casos empiezan en la infancia. Estos trastornos pueden ser familiares, en gran medida son el resultado de la influencia del antígeno leucocitario humano (HLA)-B27, que se encuentra en >90% de las EAJ y en el 50% de los pacientes con ARE, en comparación con el 7% de los sujetos sanos. Aproximadamente el 20% de los niños con ARE tienen antecedentes familiares de la enfermedad asociada al HLA-B27, como la artritis reactiva, la EA y la EII con sacroilitis.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las espondiloartropatías son enfermedades complejas en las que la predisposición está determinada en gran medida por la información genética. Tan solo se ha definido el 30% de la heredabilidad, siendo el HLA-B27 responsable de dos terceras partes del total, y >100 loci de genes aditivos representan solo un tercio. Los genes que influyen en las respuestas a interleucina (IL)-23 (p. ej., *CARD9*, *IL23R*, *JAK2*, *TYK2*, *STAT3*) y en la función de HLAB-27 (*ERAP1*) son particularmente importantes. Las

Tabla 181.1 Superposición de las características de las espondiloartropatías*

CARACTERÍSTICA	ESPONDILITIS ANQUILOSANTE JUVENIL	ARTRITIS PSORIÁSICA JUVENIL	ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	ARTRITIS REACTIVA
Entesitis	+++	+	+	++
Artritis axial	+++	++	++	+
Artritis periférica	+++	+++	+++	+++
Positividad del HLA-B27	+++	+	++	+++
Positividad de anticuerpos antinucleares	-	++	-	-
Positividad del factor reumatoide	-	-	-	-
ENFERMEDAD SISTÉMICA:				
Ojos	+	+	+	+
Piel	-	+++	+	+
Mucosas	-	-	+	+
Aparato digestivo	-	-	++++	+++

Frecuencia de las características: -, ausente; +, <25%; ++, 25-50%; +++, 50-75%; +++, 75% o más.

De Cassidy JT, Petty RE: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 6, Philadelphia, 2011, Elsevier/Saunders.

Tabla 181.2 Microorganismos etiológicos de la artritis reactiva

PROBABLE	POSIBLE
<i>Chlamydia trachomatis</i>	
<i>Shigella</i> spp.	
<i>Salmonella enteritidis</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Salmonella typhimurium</i>	<i>Mycoplasma fermentans</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Campylobacter jejuni</i> y <i>coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Cryptosporidium</i>
	<i>Entamoeba histolytica</i>
	<i>Giardia lamblia</i>
	<i>Brucella abortus</i>
	<i>Clostridium difficile</i>
	<i>Streptococcus pyogenes</i>
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	<i>Chlamydia psittaci</i>

De Kim PS, Klausmeier TL, Orr DP: Reactive arthritis: a review, *J Adolesc Health* 44:309-315, 2009, (Table 2, p 311).

propiedades inusuales del HLA-B27, como su tendencia a plegarse mal y a formar estructuras de superficies celulares anormales pueden presentar un papel. Las infecciones por ciertos patógenos digestivos o GU pueden desencadenar artritis reactiva (v. tabla 181.2 y capítulo 182). La microbiota intestinal alterada y una respuesta inmune anormal ante la microbiota normal podrían también presentar un papel en la patogenia. Las articulaciones inflamadas y las entesitis en las EpA contienen linfocitos T y B, macrófagos, osteoclastos, fibroblastos en proliferación y osteoblastos, con la activación de la vía de la IL-23/IL-17. La pérdida ósea y la osteoproliferación en y alrededor de la superficie articular y los cuerpos vertebrales de las articulaciones en la EA de duración prolongada contribuyen a una morbilidad significativa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas que ayudan a distinguir la EpA de otras formas de artritis juvenil son la artritis del esqueleto axial (articulaciones sacroiliacas) y las caderas, la entesitis (inflamación en la zona del tendón, los ligamentos o la unión de la cápsula articular al hueso), la inflamación ocular sintomática (uveítis anterior aguda) y la inflamación digestiva incluso sin EII (v. tablas 181.1 y 181.3).

Artritis relacionada con entesitis

Un niño tiene ARE si presenta, *o bien* artritis y entesitis, *o bien* artritis o entesitis, con al menos 2 de las siguientes características: 1) sensibilidad articular sacroiliaca o dolor inflamatorio lumbosacro, 2) presencia del HLA-B27, 3) inicio de artritis después de los 6 años de edad, 4) uveítis anterior aguda y 5) antecedentes de enfermedad asociada al HLA-B27 (ARE, sacroilitis con EII,

artritis reactiva o uveítis anterior aguda) en un familiar de primer grado. Los pacientes con psoriasis (o antecedentes de psoriasis en un familiar de primer grado), con un resultado positivo en la prueba del factor reumatoide (FR) o con artritis sistémica, quedan excluidos de este grupo. Durante los primeros 6 meses de la enfermedad, la artritis es típicamente asimétrica y afecta a 4 o menos articulaciones. Las afectadas con más frecuencia son las rodillas, los tobillos y las caderas. La inflamación de las articulaciones pequeñas de los pies, o *tarsitis*, es muy indicativa de ARE. La entesitis es típicamente asimétrica y afecta con más frecuencia a las extremidades inferiores. Más del 40% de los niños presentan pruebas radiográficas o clínicas de artritis sacroiliaca articular como parte de la enfermedad; aproximadamente el 20% presentan evidencia de artritis de la articulación sacroiliaca al diagnóstico. Cuando afecta a la articulación sacroiliaca o a otras articulaciones axiales, los niños pueden experimentar **dolor de espalda inflamatorio** (tabla 181.4), dolor de cadera y dolor alterante de una nalga u otra. Los pacientes también pueden sentir dolor a la palpación de la parte baja de la espalda o con la compresión de la pelvis. El riesgo de artritis de la articulación sacroiliaca es más elevado en niños HLA-B27 positivos y que presentan una proteína C reactiva (PCR) elevada. La sacroilitis sin tratamiento puede, aunque no siempre, evolucionar a la EA, pero no están claros los factores de riesgo de la progresión.

Artritis psoriásica

La artritis psoriásica es responsable de aproximadamente el 5% de las AIJ. Las características clínicas habituales de la artritis psoriásica son las lesiones punteadas en las uñas (fig. 181.1), la onicólisis y la dactilitis (edema «de tipo salchicha» en los dedos de las manos y de los pies).

Los niños tienen artritis psoriásica si tienen artritis y psoriasis o artritis y al menos 2 de las siguientes: 1) dactilitis, 2) lesiones punteadas de las uñas u onicólisis y 3) psoriasis en algún pariente de primer grado. La presencia de psoriasis ayuda al diagnóstico, pero no es necesaria. El inicio de la enfermedad alcanza su apogeo durante la edad preescolar y los primeros años de la adolescencia. Los niños que la sufren durante los años preescolares suelen ser del sexo femenino, con anticuerpos antinucleares (ANA) positivos y con riesgo de inflamación ocular asintomática. El inicio de la enfermedad en la adolescencia afecta por igual a los dos性. En la mayoría de los niños, la artritis es asimétrica y afecta a cuatro o menos articulaciones durante la presentación. Puede afectar a las articulaciones grandes (rodillas y talones) y a las pequeñas (dedos de las manos y de los pies). Aunque no es frecuente la afectación de la parte distal de la articulación interfalángica, esta es muy indicativa del diagnóstico. La entesitis es detectable en el 20-60% de los pacientes y parece más frecuente en los que presentan la enfermedad a una edad más avanzada. Puede afectar a las articulaciones axiales (sacroiliaca) y rizomélicas (cadera) en más del 30% de los niños; el riesgo de artritis axial es más alto en aquellos que tienen el HLA-B27 positivo.

Espondilitis anquilosante juvenil

La EAJ suele empezar con oligoartritis y entesitis. La artritis afecta predominantemente a las extremidades inferiores y a menudo a la cadera. En

Tabla 181.3	Criterios de clasificación de la espondiloartritis (EpA) de la Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS)
EPA AXIAL	EPA PERIFÉRICA
En pacientes con dolor de espalda ≥3 meses y edad de inicio <45 años	En pacientes con síntomas periféricos UNICAMENTE
Sacroilitis en imagen* más ≥1 criterio(s) de EpA o HLA-B27 más ≥2 criterios de EpA	Artritis o entesitis o dactilitis más
Criterios de EpA	≥1 criterio(s) de EpA
• Dolor de espalda inflamatorio (DEI)	• Uveítis
• Artritis	• Psoriasis
• Entesitis (talón)	• Enfermedad de Crohn/colitis ulcerosa
• Uveítis	• Infección previa
• Dactilitis	• HLA-B27
• Psoriasis	• Sacroilitis en imágenes*
• Enfermedad de Crohn/colitis ulcerosa	o
• Buena respuesta a los AINE	≥2 otros criterios de EpA
• Antecedentes familiares de EpA	• Artritis
• HLA-B27	• Entesitis
• PCR elevada	• Dactilitis
	• DEI alguna vez
	• Antecedentes familiares de SpA

*Inflamación activa (aguda) en RM que sugiera sacroilitis asociada a EpA. Sacroilitis definida radiográficamente de acuerdo a los criterios de NY.
AINE, antiinflamatorios no esteroideos; PCR, proteína C reactiva.

Adaptada de Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al: The development of Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis. Part II. Validation and final selection, *Ann Rheum Dis* 68(6):777-783, 2009; y The Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general, *Ann Rheum Dis* 70(1):25-31, 2011.

Tabla 181.4 | Síntomas característicos del dolor de espalda inflamatorio

Dolor nocturno con rigidez matutina (y mejoría al incorporarse)
No hay mejoría con el descanso
Mejoría con el ejercicio
Inicio insidioso
Buena respuesta a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos



Fig. 181.1 Lesiones puntuadas en las uñas (punta de flecha) y «dedo en salchicha» (dactilitis) del dedo índice izquierdo en una niña con artritis psoriásica juvenil. (De Petty RE, Malleon P: Spondyloarthropathies of childhood, *Pediatr Clin North Am* 33:1079-1096, 1986.)



Fig. 181.2 Pérdida de la movilidad en la región dorsolumbar de la columna en un niño con espondilitis anquilosante. La parte inferior de la columna permanece recta cuando el paciente se inclina hacia delante.

comparación con la EA de inicio en el adulto, la enfermedad axial y el dolor de espalda inflamatorio son menos frecuentes al comienzo de la enfermedad, mientras que la entesitis y la artritis periférica son más frecuentes. La EA se diagnostica en función de los criterios de Nueva York (NY) modificados si hay pruebas radiográficas suficientes de sacroilitis (sacroilitis de grado 2 o mayor en los dos lados o al menos de grado 3 en uno) y si el paciente reúne al menos uno de los criterios clínicos que implican el dolor de espalda inflamatorio, la limitación de movimiento en la columna lumbar (fig. 181.2) o la limitación en la expansión torácica. La EAJ se presenta si el paciente es <16 años. Se usa con frecuencia la EA de *inicio* juvenil para describir la EA del adulto cuando los síntomas empiezan antes de los 16 años, pero los criterios completos se cumplen más tarde.

Para completar los criterios de NY modificados para la EA, los pacientes han de tener cambios radiográficos en las articulaciones sacroiliacas así como secuelas clínicas de enfermedad axial. Debido a que la sacroilitis radiográfica puede tardar muchos años en desarrollarse en los adultos e incluso más en

los niños y a que las secuelas clínicas pueden retrasarse más, la **Assessment of SpondyloArthritis International Society** ha elaborado criterios para identificar la EpA axial prerradiográfica. Para cumplir los criterios de la EpA axial, los pacientes deben tener dolor de espalda durante al menos 3 meses y sacroilitis en la radiografía (inflamación aguda en la RM o sacroilitis radiográfica definida por los criterios de NY) más 1 característica de la EpA (p. ej., dolor de espalda inflamatorio, artritis, entesitis [talón], uveítis, dactilitis, psoriasis, enfermedad de Crohn/colitis ulcerosa, buena respuesta a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos [AINE], antecedentes familiares de EpA, HLA-B27 o PCR elevada). Además, los pacientes pueden cumplir los criterios de EpA si tienen el HLA-B27 y al menos 2 características de EpA. Estos criterios tienen baja sensibilidad y especificidad en la población pediátrica, pero, en ausencia de otros criterios pediátricos alternativos, pueden ser útiles como guía para evaluar la EpA axial prerradiográfica.

Artritis con enfermedad inflamatoria intestinal

La presencia de eritema nudoso, pioderma gangrenoso, aftas orales, dolor abdominal, diarrea, fiebre, pérdida de peso o anorexia en un niño con artritis crónica debería levantar sospechas de EII. Dos patrones de artritis complican la EII. La **poliartritis** que afecta a las articulaciones grandes y pequeñas es más frecuente y suele reflejar la actividad de la inflamación intestinal. Con menor frecuencia tiene lugar la **artritis en el esqueleto axial** que incluye las articulaciones sacroiliacas. Al igual que en la artritis psoriásica, la presencia del HLA-B27 es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad axial. La gravedad de la afectación axial depende de la actividad digestiva.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio de inflamación sistémica con elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de la PCR son variables en la mayoría de las espondiloartropatías y pueden estar o no presentes al inicio de la enfermedad. No hay FR ni ANA, excepto en los niños con artritis psoriásica, de los cuales hasta el 50% tiene ANA positivos. El HLA-B27 está presente en aproximadamente el 90% de niños con EAJ, en comparación con aproximadamente el 7% de los sujetos sanos, pero es menos frecuente en la ARE y en otros tipos de EpA.

Pruebas de imagen

Las radiografías tradicionales detectan los cambios óseos crónicos y la alteración, pero no la inflamación reactiva. Los cambios radiográficos tempranos en las articulaciones sacroiliacas incluyen los bordes desdibujados y las erosiones que pueden dar lugar al ensanchamiento del espacio articular. La **esclerosis** empieza de forma característica en el lado ilíaco de la articulación (fig. 181.3). Las articulaciones periféricas pueden mostrar **osteoporosis** periarticular, con pérdida de los bordes corticales definidos en las zonas de entesitis, y finalmente pueden mostrar erosiones o espolones óseos (entesofitos). La forma cuadrada de los ángulos de los cuerpos vertebrales y la formación de sindesmofitos que dan lugar a la clásica «columna de bambú», características de la EA avanzada, no son frecuentes en la enfermedad temprana, particularmente en la infancia. La TC, como las radiografías, puede detectar cambios óseos crónicos pero no la inflamación activa y tiene la desventaja de una exposición mayor a la radiación. El método de referencia para la visualización temprana de la sacroilitis es la prueba de la presencia de

edema en la médula ósea adyacente a la articulación en la RM con secuencias sensibles a fluidos como la recuperación de la inversión cortas en T1 (STIR). El gadolinio no añade valor al estudio de las articulaciones sacroiliacas si se usa la STIR. La RM revelará las anomalías antes que la radiografía simple. También se usa la RM corporal total para evaluar el esqueleto axial en adultos con la enfermedad temprana, ya que puede detectar lesiones vertebrales además de cambios sacroiliacos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El inicio de la artritis después del antecedente reciente de diarrea o síntomas de uretritis o conjuntivitis puede indicar una **artritis reactiva** (v. cap. 182). El dolor en la parte baja de la espalda puede estar provocado por una artritis supurativa de la articulación sacroiliaca, una osteomielitis de la pelvis o la columna, un osteoma osteoide en los elementos posteriores de la columna, una polimiositis de los músculos pélvicos o tumores malignos. Además, deben considerarse las causas mecánicas como la espondilolistesis, la espondilolistesis y la enfermedad de Scheuermann. El dolor de espalda secundario a una **fibromialgia** afecta generalmente a las partes blandas de la porción superior de la espalda siguiendo un patrón simétrico y se asocia a puntos dolorosos bien localizados y trastornos del sueño (v. cap. 193.3). La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes (necrosis avascular de la cabeza femoral), el deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral y la condrolirosis también pueden manifestarse con dolor sobre el ligamento inguinal y pérdida de la rotación interna de la articulación de la cadera, pero sin otros rasgos de EpA, como la afectación de otras entesitis y articulaciones. Una radiografía o una RM son cruciales para distinguir estas enfermedades.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son controlar la inflamación, minimizar el dolor, conservar la función y evitar la anquilosis (artrodésis de los huesos adyacentes), y para ello se emplea una combinación de fármacos antiinflamatorios, fisioterapia y educación. Los regímenes terapéuticos para la EpA comprenden la monoterapia o el tratamiento combinado con AINE, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) o fármacos biológicos. Los AINE, como el naproxeno (15-20 mg/kg/día), suelen emplearse al principio y pueden enlentecer la progresión del daño estructural (formación y crecimiento de sindesmofitos) si se usan continuamente. Con una enfermedad relativamente benigna, los corticoides intraarticulares (p. ej., el hexacetonido/acetonido de triamcinolona) también pueden ayudar a controlar la inflamación articular periférica. Sin embargo, para una enfermedad moderada y para la EAJ suele ser necesario añadir un fármaco de segunda línea. Los FARME como la sulfasalazina (más de 50 mg/kg/día; máximo 3 g/día) o el metotrexato (10 mg/m^2) pueden ser beneficiosos para la artritis periférica, pero no se ha demostrado que estos fármacos mejoren la enfermedad axial en los adultos. Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) (p. ej., etanercept, infliximab, adalimumab) han reducido los síntomas y han mejorado la función en los adultos con EA, y hay pruebas de que se han observado respuestas similares en los niños. No está claro si los inhibidores del TNF tienen alguna repercusión en el daño estructural en la EA confirmada, lo que subraya la necesidad de un reconocimiento temprano y unos tratamientos mejores. Los fármacos que inhiben a IL-17 y IL-23/IL-12 (secukinumab y ustekinumab, respectivamente) también reducen la clínica de la enfermedad en adultos con EA, pero aún no se han estudiado en niños.

El programa de tratamiento para todos los niños con EpA debería incluir fisioterapia y ejercicio de baja intensidad. El ejercicio para mantener la amplitud de movimiento en la espalda, el tórax y las articulaciones afectadas debería instituirse al principio de la evolución de la enfermedad. Las plantillas a medida y las taloneras son particularmente útiles en el tratamiento de la entesitis dolorosa en el pie y puede ser práctico usar almohadas para colocar las extremidades inferiores mientras el niño está en la cama.

PRONÓSTICO

Los estudios observacionales indican que la actividad de la enfermedad durante más de 5 años en la EpA juvenil predice la discapacidad. La enfermedad remite en menos del 20% de los niños con EpA 5 años después del diagnóstico. Los factores asociados a la progresión de la enfermedad son la tarsitis, la positividad del HLA-B27, la artritis de cadera en los primeros 6 meses y el inicio de la enfermedad después de los 8 años. No se han respondido aún preguntas importantes, como por ejemplo qué pacientes con ARE presentarán una EA o EAJ. La evolución de la EAJ comparada con la de la EA de inicio en la edad adulta indica que una enfermedad que precise una artroplastia de cadera es más frecuente en los niños, pero que la enfermedad axial es más grave en los adultos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.



Fig. 181.3 Sacroilitis avanzada en un varón con espondilitis anquilosante. Las dos articulaciones sacroiliacas muestran una esclerosis extensa, una erosión de los bordes articulares y un ensanchamiento aparente del espacio articular.

Capítulo 182

Artritis reactiva y postinfecciosa

Pamela F. Weiss y Robert A. Colbert

Además de provocar la artritis mediante una infección microbiana directa (p. ej., artritis séptica; v. cap. 705), los microbios activan respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, que pueden llevar a la generación y depósito de complejos inmunitarios, así como a una reactividad cruzada con uno mismo mediada por anticuerpos o linfocitos T. Además, los microbios pueden influir en el sistema inmune de formas que promueven indirectamente en la propensión a las enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmunitario como el lupus eritematoso sistémico (LES), la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la artritis idiopática juvenil (AIJ) y la espondiloartritis. Las **artritis reactivas** y las **artritis postinfecciosas** se definen como una inflamación articular causada por una reacción inflamatoria estéril precedida por una infección reciente. Nosotros empleamos el término *artritis reactiva* para referirnos a la artritis que ocurre después de infecciones enteropácticas o urogenitales y *artritis postinfecciosa* para describir la que sucede después de una enfermedad infecciosa que clásicamente no se considera del grupo de las artritis reactivas, como la infección por virus o por estreptococos del grupo A. En algunos pacientes se han demostrado componentes no viables de microorganismos iniciadores en las articulaciones afectadas y la presencia de la bacteria viable, aunque no cultivable, dentro de la articulación continúa, siendo un tema de investigación.

La evolución de la artritis reactiva es variable y puede remitir o progresar a una espondiloartritis crónica como la espondilitis anquilosante (v. cap. 181). En la artritis postinfecciosa, el dolor o el edema articular suele ser transitorio, dura menos de 6 semanas y no comparte necesariamente el patrón típico de la espondiloartritis de afectación articular. No siempre es clara la distinción entre la artritis postinfecciosa y la reactiva, ni clínica ni fisiopatológicamente.

PATOGENIA

La artritis reactiva sigue habitualmente a una infección entérica por especies de *Salmonella*, *Shigella flexneri*, *Yersinia enterocolitica* o *Campylobacter jejuni*, o a una infección de la vía genitourinaria (GU) por *Chlamydia trachomatis*. *Escherichia coli* y *Clostridium difficile* también son microorganismos causales entéricos, aunque con menor frecuencia (v. tabla 181.2). La **fiebre reumática** aguda provocada por el estreptococo del grupo A (v. caps. 182 y 210.1), la artritis asociada a la endocarditis infecciosa (v. cap. 464) y la tenosinovitis asociada a *Neisseria gonorrhoeae* son similares en algunos aspectos a la artritis reactiva.

Aproximadamente el 75% de los pacientes con artritis reactiva tiene el HLA-B27. También se ha propuesto la eliminación incompleta de las bacterias y de los productos bacterianos, como el ADN, como un factor en la artritis reactiva. No hay ninguna relación con las manifestaciones clínicas de los trastornos infecciosos específicos. En la artritis postinfecciosa se han aislado varios virus (rubéola, varicela-zóster, herpes simple, citomegalovirus) de las articulaciones de los pacientes. Se han identificado antígenos de otros virus (p. ej., hepatitis B, adenovirus) en los inmunocomplejos del tejido articular.

Los pacientes con artritis reactiva que expresan el HLA-B27 tienen una mayor frecuencia de uveítis aguda y sintomática y otras manifestaciones extraarticulares. Además, el HLA-B27 es un factor de riesgo de inflamación intestinal persistente tras infecciones digestivas, incluso después de la resolución de la infección inicial, y aumenta significativamente el riesgo de que el sujeto presente con el tiempo una espondiloartritis crónica. No obstante, la artritis reactiva también se da en pacientes sin el HLA-B27, lo que subraya la importancia de otros genes en la predisposición a la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los síntomas de la artritis reactiva comienzan aproximadamente de 3 días a 6 semanas después de una infección. La tríada clásica de artritis, uretritis y conjuntivitis es relativamente infrecuente en los niños. La artritis suele ser asimétrica, oligoarticular, con una predilección por las extremidades inferiores. Puede darse la dactilitis, y la entesitis es habitual afectando hasta al 90% de los pacientes; (fig. 182.1). Pueden aparecer manifestaciones cutáneas



Fig. 182.1 Entesitis: edema de la cara posterior del talón izquierdo y de la cara lateral del tobillo. (Por cortesía de Nora Singer, Case Western Reserve University and Rainbow Babies' Hospital.)



Fig. 182.2 Queratodermia blenorragica. (Por cortesía del Dr. M.F. Rein y los Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, 1976. Image #6950.)

como la balanitis circinada, la vulvitis ulcerosa, máculas o placas o erosiones orales eritematosas, el eritema nudoso, paroniquia, erosiones dolorosas o pústulas en la punta de los dedos, y la queratodermia hemorrágica, que tiene una apariencia similar a la psoriasis pustulosa (fig. 182.2). Los síntomas sistémicos pueden ser fiebre, malestar y astenia. Algunos menos comunes pueden ser conjuntivitis, neuritis óptica, compromiso de la válvula aórtica, piuria estéril y polineuropatía. Al principio del curso de la enfermedad, los marcadores de la inflamación —velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva y plaquetas— pueden estar notablemente elevados. Las manifestaciones clínicas pueden durar de semanas a meses.

Es vital estar familiarizado con otras causas de artritis postinfecciosa cuando se está considerando un diagnóstico de artritis reactiva. Muchos virus se asocian a la artritis postinfecciosa y pueden dar como resultado patrones particulares de afectación articular (tabla 182.1). Los virus de la rubéola y de la hepatitis B afectan típicamente a las articulaciones pequeñas, mientras que la parotiditis y la varicela suelen afectar a las grandes, especialmente a las rodillas. El **síndrome de artritis-dermatitis de la hepatitis B** se caracteriza por un exantema urticariano y una poliartritis migratoria simétrica que imitan a la enfermedad del suero. La artropatía asociada a la rubéola puede seguir a una infección natural y, con poca frecuencia, a la vacuna de la rubéola. Suele aparecer en mujeres jóvenes, con una mayor frecuencia al aumentar la edad, y es poco frecuente en niños preadolescentes y en varones. La artralgia de las rodillas y las manos suele comenzar en los 7 días siguientes al inicio del exantema o 10-28 días después de la vacunación. El parvovirus B19, que es responsable del eritema infeccioso (quinta enfermedad), puede provocar artralgias, edema articular simétrico y rigidez matutina, sobre todo en mujeres adultas y con menor frecuencia en los niños. La artritis aparece de forma ocasional durante la infección por citomegalovirus y puede ocurrir durante las infecciones de varicela, pero no es habitual después de la provocada por el virus de Epstein-Barr. La varicela también puede complicarse con una artritis supurativa, generalmente secundaria a la infección por estreptococos del

Tabla 182.1

Virus asociados a la artritis

TOGAVIRUS	HERPESVIRUS
RUBIVIRUS	Epstein-Barr
Rubeola	Citomegalovirus
ALFAVIRUS	Varicela-zóster
Río Ross	Herpes simple
Chikungunya	
O'nyong-nyong	
Mayaro	
Sindbis	
Ockelbo	
Pogosta	
ORTHOPOXVIRUS	
Virus de la viruela	PARAMIXOVIRUS
Virus vaccinia	Parotiditis
Parvovirus	
ADENOVIRUS	FLAVIVIRUS
Adenovirus 7	Virus Zika
	HEPADNAVIRUS
	Hepatitis B
	ENTEROVIRUS
	Virus ECHO
	Virus Coxsackie B

Adaptada de Infectious arthritis and osteomyelitis. En Petty RE, Laxer R, Lindsley CB, et al: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 7, Philadelphia, 2015, Saunders Elsevier.

grupo A. El VIH se asocia a una artritis que se parece a la psoriásica más que a la AIJ (v. cap. 180).

La **artritis postestreptocócica** puede seguir a una infección por estreptococos del grupo A o G. Es típicamente oligoarticular, afecta a las articulaciones de las extremidades inferiores y los síntomas benignos pueden persistir durante meses. Difiere de la fiebre reumática, que típicamente manifiesta una poliartritis migratoria dolorosa de duración breve. Debido a que en ocasiones se ha demostrado mediante ecocardiografías lesiones valvulares después de una enfermedad aguda, algunos médicos consideran que la artritis postestreptocócica es una forma incompleta de fiebre reumática aguda (v. cap. 210.1). Ciertos tipos de HLA-DRB1 pueden predisponer a los niños a sufrir artritis postestreptocócica (HLA-DRB1*01) o fiebre reumática aguda (HLA-DRB1*16).

La **sinovitis transitoria (sinovitis tóxica)**, otra forma de artritis postinfecciosa, afecta sobre todo a la cadera, a menudo después de una infección de las vías respiratorias superiores (v. cap. 698.2). Los niños varones de 3 a 10 años son los más afectados y tienen un dolor agudo intenso en la cadera (ingle), con dolor referido al muslo o a la rodilla, que dura aproximadamente 1 semana. La VSG y el número de leucocitos suelen ser normales. Las exploraciones ecográfica o radiográfica pueden confirmar un ensanchamiento del espacio articular secundario al derrame. Suele ser necesaria la aspiración del líquido sinovial para excluir la artritis séptica y es típico que dé lugar a una mejoría clínica considerable. Se cree que el desencadenante es vírico, aunque no se han identificado los microbios responsables.

Se han descritos casos de **artritis no supurativa** en niños, generalmente en adolescentes varones, asociada a acné grave en el tronco. Los pacientes suelen tener fiebre y una infección persistente en las lesiones pustulosas. El síndrome de la **artritis piógena (estéril), el pioderma gangrenoso y el acné (quistico)**, un trastorno autosómico dominante causado por una mutación en el gen *PSTPIP1*, es una enfermedad autoinflamatoria de difícil tratamiento que ha respondido a la anakinra o al tratamiento con anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral en algunos pacientes. En la infancia empiezan episodios recurrentes de artritis erosiva, mientras que el acné quístico y las lesiones ulceradas dolorosas del pioderma gangrenoso comienzan en la adolescencia. Los episodios recurrentes pueden asociarse también a una miopatía estéril y durar varios meses.

La **endocarditis infecciosa** puede asociarse a artralgias, artritis o signos que hacen pensar en vasculitis, como los nódulos de Osler, las lesiones de Janeway y las manchas de Roth. La artritis postinfecciosa, debida quizás a inmunocomplejos, también aparece en niños con infecciones por *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* del tipo b y *Mycoplasma pneumoniae*.

DIAGNÓSTICO

Una infección GU o digestiva reciente puede indicar un diagnóstico de artritis reactiva, pero no es una prueba diagnóstica. Un hemograma completo, los reactantes de fase aguda, un grupo metabólico completo y un análisis de orina pueden ser útiles para excluir otras causas. Aunque pueden realizarse coprocultivos o cultivos de las vías GU para intentar aislarlos, los microorganismos desencadenantes no suelen encontrarse mientras la artritis está presente. Los resultados de las radiografías son inespecíficos o normales. El diagnóstico de una infección estreptocócica previa con pruebas de anticuerpos (contra la estreptolisina O y anti-ADNse B) puede ayudar a identificar la artritis postinfecciosa. Hay que excluir la enfermedad del suero asociada al tratamiento antibiótico de una infección anterior.

Debido a que la infección precedente puede ser lejana o benigna y a menudo el paciente no la recuerda, también es muy importante excluir otras causas de artritis. La artritis aguda y dolorosa que afecta solo a una articulación indica una artritis séptica y es obligada una aspiración articular. La osteomielitis puede provocar dolor y un derrame en una articulación adyacente, pero se asocia con más frecuencia a un dolor óseo focal y a la palpación sobre la zona de la infección. La artritis que afecta a una sola articulación, en particular a la rodilla, también puede ser secundaria a la enfermedad de Lyme en zonas endémicas. El diagnóstico de la artritis postinfecciosa suele establecerse por exclusión y después de que la artritis se haya resuelto. La asociada a síntomas digestivos o a pruebas de función hepática anómalas puede deberse a una hepatitis infecciosa o autoinmunitaria. La artritis o la espondiloartritis pueden aparecer en niños con EII, como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa (v. cap. 362.1). Cuando dos o más líneas de células sanguíneas están disminuidas o se reducen progresivamente en un niño con artritis deberían considerarse firmemente la infección por parvovirus, el síndrome de activación del macrófago (hemofagocítico) y la leucemia. La artritis persistente (>6 semanas) indica la posibilidad de una enfermedad reumática, como la AIJ (v. cap. 180) y el LES (v. cap. 183).

TRATAMIENTO

No es necesario un tratamiento específico en la mayoría de los casos de artritis reactiva o postinfecciosa. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) suelen ser necesarios para el tratamiento del dolor y la limitación funcional. A menos que se sospeche que está en curso una infección por *Chlamydia*, no se justifican intentos de tratar el microorganismo causal. Si los edemas o las artralgias recidivan, es necesaria una nueva evaluación para excluir una infección activa o una enfermedad reumática en desarrollo. Pueden emplearse inyecciones intraarticulares de corticoides en las articulaciones refractarias o muy afectadas una vez que se ha desarrollado la infección aguda. Los corticoides sistémicos o los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) no suelen estar indicados, pero pueden considerarse en una enfermedad crónica. Debería incentivarse la participación en las actividades físicas, y puede ser necesaria la fisioterapia para mantener las funciones normales y evitar la atrofia muscular. Para la artritis postinfecciosa causada por enfermedad estreptocócica, las recomendaciones actuales incluyen la profilaxis con penicilina durante al menos 1 año. A menudo se recomienda la profilaxis prolongada, pero la duración es controvertida y puede ser necesario individualizarla.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

La artritis postinfecciosa después de infecciones víricas suele resolverse sin complicaciones, a menos que se asocie a la afectación de otros órganos, como la **encefalomielitis**. Los niños con artritis reactiva después de una infección entérica experimentan en ocasiones una EII meses o años después de su inicio. En los niños diagnosticados de artritis reactiva se han descrito la **uveítis** y la **carditis**. La artritis reactiva, especialmente después de una infección entérica bacteriana o de la vía GU por *C. trachomatis*, tiene la capacidad de dar lugar a una artritis crónica, particularmente una espondiloartritis (v. cap. 181). La presencia de HLA-B27 o características sistémicas significativas incrementan el riesgo de enfermedad crónica.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 183

Lupus eritematoso sistémico

Rebecca E. Sadun, Stacy P. Ardoin
y Laura E. Schanberg

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria crónica, caracterizada por una inflamación multiorgánica y la presencia de autoanticuerpos circulantes dirigidos contra antígenos propios. El LES aparece en niños y en adultos, y afecta mucho más a mujeres en edad reproductiva. Aunque casi cualquier órgano puede verse afectado, los más habituales son la piel, las articulaciones, los riñones, las células hematopoyéticas, los vasos sanguíneos y el sistema nervioso central. Pueden verse también signos de inflamación sistémica como fiebre y linfadenopatías. En comparación con los adultos, los niños y los adolescentes con LES tienen una enfermedad más grave, y esta afecta a mayor número de órganos.

ETIOLOGÍA

La patogenia del LES sigue siendo en gran medida desconocida, pero es probable que diversos factores influyan en el riesgo y la gravedad de la enfermedad, incluidos la predisposición genética, el medio hormonal y las exposiciones ambientales.

La predisposición genética al LES está indicada por una asociación a anomalías genéticas específicas, entre ellas las deficiencias congénitas de C1q, C2 y C4, así como varios polimorfismos (p. ej., factor regulador del interferón 5, tirosina-fosfatasa de proteína N22) y el agrupamiento familiar del LES u otras enfermedades autoinmunitarias. Además, ciertos tipos de antígeno leucocitario humano (HLA) (entre ellos el HLA-B8, HLA-DR2 y HLA-DR3) aparecen con mayor frecuencia en pacientes con LES. Aunque este tiene claramente un componente genético claro, su aparición es esporádica en las familias y su concordancia es incompleta (estimada en el 2-5% en gemelos dicigóticos y en el 25-60% en gemelos monocigóticos), lo que indica **genética no mendeliana**, así como la influencia de factores epigenéticos y ambientales. Los pacientes con LES tienen con frecuencia familiares, especialmente madres y hermanas, con LES y otras enfermedades autoinmunitarias.

Debido a que el LES afecta sobre todo a las mujeres, especialmente durante sus años fériles, se sospecha que los factores hormonales son importantes en la patogenia. El 90% de los sujetos afectados son mujeres, lo que hace que el **sexo femenino** sea el factor de riesgo más importante. Es probable que los estrógenos desempeñen una función en el LES, y los estudios de laboratorio y con animales indican que la exposición a los estrógenos promueve la auto-reactividad de los linfocitos B. Los anticonceptivos orales que contienen estrógenos no parecen inducir exacerbaciones en el LES inactivo, aunque el riesgo de estas exacerbaciones puede incrementarse en las mujeres posmenopáusicas que reciben tratamiento hormonal restitutivo.

Las exposiciones ambientales que pueden desencadenar el desarrollo del LES siguen siendo en gran medida desconocidas; ciertas infecciones

víricas, entre ellas por el virus de Epstein-Barr (VEB), pueden intervenir en los sujetos susceptibles, y se sabe que la exposición a la luz ultravioleta (UV) desencadena la actividad de la enfermedad. Las influencias ambientales también pueden inducir modificaciones epigenéticas del ADN, lo que incrementa el riesgo de LES y de lupus inducido por fármacos. En modelos de ratones, fármacos como la procainamida y la hidralazina pueden promover la hipometilación linfocítica y causar un síndrome seudolúpico.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia descrita del LES en niños y adolescentes (1-6/100.000) es inferior que la descrita en adultos (20-70/100.000). La prevalencia del LES es mayor en la raza negra, los asiáticos, los hispanos, los nativos americanos y los procedentes de las islas del Pacífico, tanto en poblaciones de adultos como pediátricas. El LES afecta principalmente a las mujeres, con una relación de 2-5:1 antes de la pubertad, de 9:1 durante los años fériles, y cercana a la relación prepupal en el periodo posmenopáusico. El LES infantil es infrecuente antes de los 5 años y suele diagnosticarse en la adolescencia, con una media de edad en el diagnóstico de 11-12 años. A más del 20% de los sujetos con LES se les diagnostica antes de los 16 años. Algunos definen el inicio del lupus pediátrico como el comienzo de los síntomas antes de los 16 años, y otros al comienzo antes de los 18.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las características histológicas más indicativas de LES están en el riñón y la piel. Las manifestaciones renales del LES se clasifican histológicamente siguiendo los criterios de la International Society of Nephrology (v. cap. 538). El hallazgo de una glomerulonefritis proliferativa difusa (clase IV) incrementa significativamente el riesgo de morbilidad renal. Las biopsias renales son útiles para establecer el diagnóstico del LES y establecer las fases de la enfermedad. Suelen encontrarse inmunocomplejos con un depósito «completo» de inmunoglobulinas y complemento. La **erupción discoide** característica representada en la figura 183.1D se caracteriza en la biopsia por hiperqueratosis, formación de coágulos foliculares e infiltración de células mononucleares en la unión dermoepidérmica (UDE). El aspecto histopatológico de las erupciones fotosensibles puede ser inespecífico, pero el estudio inmunofluorescente de la piel afectada y de la no afectada puede revelar una precipitación de inmunocomplejos en la UDE. Esto se llama **prueba de la banda lúpica** y es específica del LES.

PATOGENIA

Una característica del LES es la producción de **autoanticuerpos** dirigidos contra los propios antígenos, particularmente los ácidos nucleicos. Estos antígenos intracelulares se expresan de forma ubicua, pero suelen ser inaccesibles y están encerrados en la célula. Durante la necrosis celular o apoptosis se liberan los antígenos. Las células cutáneas del LES son muy sensibles a la lesión provocada por la luz UV, y la muerte celular resultante da lugar a la liberación del contenido celular, incluidos los antígenos nucleicos. Los sujetos con LES pueden tener un incremento significativo del grado de apoptosis o un deterioro significativo de la facultad de eliminar los restos celulares, lo que conduce a una exposición prolongada de estos antígenos nucleicos en la circulación sanguínea y a una mayor oportunidad de que las células inmunitarias los reconozcan, lo que lleva a la estimulación y a la producción de autoanticuerpos por los linfocitos B. Los autoanticuerpos circulantes forman inmunocomplejos y los depositan en los tejidos, lo que lleva a la



Fig. 183.1 Manifestaciones mucocutáneas del LES. **A**, Exantema malar; **B**, exantema vasculítico en los dedos del pie; **C**, aftas de la mucosa oral; **D**, exantema discoide con distribución malar.

activación local del complemento, el inicio de la cascada proinflamatoria y, por último, el daño celular. Los anticuerpos frente al **ADN bicanalario** pueden formar inmunocomplejos, depositarse en los glomérulos e iniciar la inflamación que conduce a la glomerulonefritis. Sin embargo, muchos sujetos con LES tienen anticuerpos circulantes contra el ADN bicanalario, pero no nefritis, lo que indica que los autoanticuerpos no son la única vía que conduce a la lesión del órgano final en el LES.

Se ha implicado a los brazos innato y adaptativo del sistema inmunitario en la alteración de la regulación del sistema inmunitario que se observa en el LES. Las cantidades elevadas de producción de interferón (IFN)- α por las células dendríticas (CD) plasmacitoides promueven la expresión de otras citocinas proinflamatorias y quimiocinas, la maduración de los monocitos en CD mielocíticas, la promoción de linfocitos B y T autorreactivos y la pérdida de la autotolerancia. Casi el 85% de los pacientes con LES, pero no todos, muestran este perfil citocínico, conocido como **firma del interferón del tipo I**. Otras citocinas con una mayor expresión en el LES son la interleucina (IL)-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, IL-21, el factor de necrosis tumoral α , el IFN- γ y el estimulador del linfocito B (**BLyS**), también conocido como factor activador del linfocito B (**BAFF**).

Los linfocitos B y T muestran alteraciones funcionales en esta enfermedad. En el LES activo se ha deteriorado la tolerancia de las poblaciones de linfocitos B y ha aumentado la autorreactividad, lo que mejora su capacidad de producir autoanticuerpos después de exponerse a un autoantígeno. Además, citocinas como el BLyS/BAFF pueden promover un número y una función anómalas de los linfocitos B. Las anomalías de los linfocitos T en el LES son un aumento del número de linfocitos T memoria y una disminución del número y la función de los linfocitos T reguladores. Los linfocitos T del LES presentan una transmisión de señales anómala y un incremento de la autorreactividad. Como resultado de ello son resistentes a las vías normales de la apoptosis. Además, la presencia neutrofílica puede identificarse en el 65% de los pacientes adultos con LES y se ha reconocido recientemente como un biomarcador potencial para la nefritis lúpica activa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cualquier sistema orgánico puede verse afectado por el LES, por lo que las posibles manifestaciones clínicas son variadas (tablas 183.1 y 183.2). Su presentación en la infancia o en la adolescencia difiere un poco de la observada en los adultos. Los síntomas que suelen presentar los niños son fiebre, astenia, anomalías hematológicas, artralgias y artritis. La artritis suele presentarse en el primer año siguiente al diagnóstico; la artritis puede ser dolorosa, presentar tumefacción indolora, a menudo con rigidez por la mañana y es normalmente una **poliartritis simétrica** que afecta a las articulaciones grandes y pequeñas. A menudo hay una tenosinovitis, pero los cambios en las erosiones articulares u otros cambios radiológicos son muy infrecuentes.

La enfermedad renal en el LES suele ser asintomática, lo que subraya la necesidad de vigilar con atención la presión arterial y los análisis de orina; en los adolescentes, el LES se puede presentar con un **síndrome nefrótico** o **insuficiencia renal** con el predominio de los síntomas de edema, astenia, cambios en el color de la orina, náuseas y vómitos. Como los síntomas y hallazgos del LES pueden aparecer de forma seriada a lo largo de varios años y no tienen por qué presentarse a la vez, el diagnóstico puede exigir un seguimiento longitudinal. El LES suele caracterizarse por períodos de exacerbación e inactividad de la enfermedad o por una evolución más exacerbada. Las **complicaciones neuropsiquiátricas** pueden aparecer con o sin el LES aparentemente activo, lo que supone un desafío diagnóstico particularmente difícil en los adolescentes, quienes ya presentan un alto riesgo de alteración del estado anímico (fig. 183.2). Las complicaciones del LES a largo plazo y su tratamiento, entre ellas la aterosclerosis acelerada y la osteoporosis, se manifiestan en las fases inicial y media de la vida adulta. Es una enfermedad que evoluciona con el tiempo en todos los sujetos afectados y surgen manifestaciones nuevas incluso muchos años después del diagnóstico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del LES requiere una evaluación clínica y de laboratorio que revele la enfermedad multiorgánica característica y excluya otras causas, entre ellas las infecciones y los tumores malignos. La presencia de 4 de los 11 criterios de clasificación del LES del **American College of Rheumatology (ACR)** de 1997, de forma simultánea o acumulativa en el tiempo, establece su diagnóstico (tabla 183.3). Hay que señalar que, aunque no es necesario un resultado positivo en la prueba de anticuerpos antinucleares (ANA) para el diagnóstico del LES, el lupus sin ANA es sumamente raro. Los ANA son muy sensibles del LES (95-99%), pero no son muy específicos (~50%). Los ANA pueden ser positivos muchos años antes de que diagnóstico de LES esté establecido. Sin embargo, la mayoría de pacientes asintomáticos con ANA positivo no tienen LES u otras enfermedades autoinmunitarias.

ÓRGANO DIANA	POSIBLES MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Constitucional	Astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre, linfadenopatía
Osteomuscular	Artritis, miositis, tendinitis, artralgias, mialgias, necrosis avascular, osteoporosis
Piel	Exantema malar, exantema discoide (anular), exantema fotosensible, vasculitis cutánea (petequias, púrpura palpable, úlceras en los dedos, gangrena, urticaria), lividez reticular, anomalías capilares periungueales, fenómeno de Raynaud, alopecia, aftas bucales y nasales, paniculitis, sabañón, alopecia
Renal	Hipertensión, proteinuria, hematuria, edema, síndrome nefrótico, insuficiencia renal
Cardiovascular	Pericarditis, miocarditis, anomalías en el sistema de conducción, endocarditis de Libman-Sacks
Neuropsiquiátrico	Convulsiones, psicosis, encefalitis, ictus, mielitis transversa, depresión, deterioro cognitivo, cefaleas, migrañas, seudotumor, neuropatía periférica (mononeuritis múltiple), polineuropatía, miastenia gravis, corea, neuritis óptica, parálisis de los nervios craneales, plexopatía, estados confusionales agudos, trombosis de seno dural, meningitis aséptica, depresión, psicosis, trastorno de ansiedad
Pulmonar	Pleuritis, enfermedad pulmonar intersticial, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar, embolia pulmonar
Hematológico	Citopenias inmunitarias (anemia hemolítica, trombocitopenia o leucopenia), anemia por inflamación crónica, hipercoagulabilidad, microangiopatía trombótica, trombocitopenia
Digestivo	Hepatoesplenomegalia, pancreatitis, vasculitis que afecta al intestino, enteropatía con pérdida de proteínas, peritonitis
Ocular	Vasculitis retiniana, escleritis, episcleritis, edema de papila, sequedad ocular, neuritis óptica
Otros	Síndrome de activación macrofágica

Los anticuerpos contra el ADN bicanalario y los **anti-Smith** son específicos del LES (~98%) pero no tan sensibles (40-65%). La **hipocomplementemia**, aunque frecuente en el LES, no es uno de los criterios de la clasificación del ACR; la hipocomplementemia se ha añadido a los criterios actualizados validados por las **Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)** en 2012 (tabla 183.4). Otras diferencias en los criterios de las SLICC son la adición de la alopecia no cicatricial, manifestaciones cutáneas y neurológicas adicionales del lupus y una prueba de Coombs directa positiva sin anemia hemolítica. Los criterios de las SLICC han sido validados para el LES pediátrico y han demostrado presentar una sensibilidad más alta (el 93 frente al 77%) pero una especificidad más baja (el 85 frente al 99%) que los criterios de la ACR.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La **enfermedad multiorgánica** es el signo característico del LES. Debido al amplio conjunto de manifestaciones clínicas posibles se considera en el diagnóstico diferencial de muchos escenarios clínicos, entre ellos las fiebres inexplicadas, el dolor articular, la artritis, los exantemas, las citopenias, la nefritis, el síndrome nefrótico, los derrames pleurales o pericárdicos u otras anomalías cardiopulmonares y la psicosis de nueva aparición, trastornos del movimiento o convulsiones. En los pacientes a los que finalmente se diagnostica de LES pediátrico, el diagnóstico diferencial inicial comprende a menudo las infecciones (septicemia, VEB, parvovirus B19, endocarditis), las neoplasias malignas (leucemia y linfoma), la glomerulonefritis postestreptocócica,

Tabla 183.2

Frecuencia de los aspectos clínicos de niños y adolescentes con lupus eritematoso sistémico

ASPECTO CLÍNICO*	EN EL PRIMER AÑO DEL DIAGNÓSTICO (%)	EN CUALQUIER MOMENTO (%)
Fiebre	35-90	37-100
Linfadenopatías	11-45	13-45
Hepatoesplenomegalia	16-42	19-43
Pérdida de peso	20-30	21-32
Artritis	60-88	60-90
Miositis	<5	<5
Cualquier afectación de la piel	60-80	60-90
Exantema malar	22-68	30-80
Exantema discoide	<5	<5
Fotosensibilidad	12-45	17-58
Úlcera en mucosa	25-32	30-40
Alopecia	10-30	15-35
Otros exantemas	40-52	42-55
Nefritis	20-80	48-100
Enfermedad neuropsiquiátrica	5-30 [†]	15-95 [†]
Psicosis	5-12	8-18
Convulsiones	5-15	5-47
Dolor de cabeza	5-22	10-95
Disfunción cognitiva	6-15	12-55
Estado confusional agudo	5-15	8-35
Afectación nerviosa periférica	<5	<5
Enfermedad cardiovascular	5-30	25-60
Pericarditis	12-20	20-30

*No todas las publicaciones mostraron todas las características o incidencia en el primer año.

[†]Tenía la mayor prevalencia de enfermedad del sistema nervioso central, pero no se describió la incidencia en el primer año.

[†]Cefalea referida en el 95% de los pacientes.

De Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, editors: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 7, Philadelphia, 2016, Elsevier (Table 23.5, p 291).

otros trastornos reumáticos (artritis idiopática juvenil, vasculitis) y el lupus inducido por fármacos.

El **lupus inducido por fármacos** se refiere a la presencia de manifestaciones de LES desencadenadas por la exposición a fármacos específicos, como la hidralacina, minociclina, muchos antiepilepticos, las sulfamidas y los fármacos antiarrítmicos (tabla 183.5). En los sujetos propensos al LES, estos fármacos pueden actuar como desencadenantes del LES real, pero más frecuentemente, estas sustancias provocan un síndrome seudolúpico reversible. A diferencia del LES, el lupus inducido por fármacos afecta igualmente a mujeres y varones. Una predisposición genética a una acetilación lenta de los fármacos puede incrementar el riesgo de lupus inducido por fármacos. Los **anticuerpos circulantes contra la histona** suelen estar presentes en el lupus inducido por fármacos; estos anticuerpos solo se detectan en hasta el 20% de los sujetos con esta enfermedad. La hepatitis, que es infrecuente en el LES, es más habitual en el lupus inducido por fármacos. Los sujetos con este lupus tienen menos probabilidades de mostrar anticuerpos frente al ADN bicatenario, hipocomplementemia y enfermedad renal o neurológica significativa. Al contrario que en el LES, las manifestaciones de lupus inducido por fármacos se resuelven habitualmente después de retirar los medicamentos que lo han provocado; sin embargo, la recuperación completa puede durar varios meses o años, requiriendo tratamiento con hidroxicloroquina, AINE y/o corticoides.



Fig. 183.2 Síntomas neuropsiquiátricos solapados en el LES pediátrico. Los pacientes con LES pediátrico suelen tener más de un síntoma neuropsiquiátrico, en particular las convulsiones. (De Silverman E, Eddy A: *Systemic lupus erythematosus*. En Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, et al, editors, *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 6, Philadelphia, 2011, Saunders/Elsevier, Fig 21-17, p 329.)

Tabla 183.3

Criterios de clasificación revisados por el American College of Rheumatology (ACR) de 1997 para el lupus eritematoso sistémico*

Exantema malar
Exantema discoide
Fotosensibilidad
Úlceras orales o nasales
Artritis
No erosiva, ≥2 articulaciones
Serositis
Pleuritis, pericarditis o peritonitis
Manifestaciones renales[†]
Biopsia renal consistente
Proteinuria persistente o moldes renales
Convulsiones o psicosis
Manifestaciones hematológicas[†]
Anemia hemolítica
Leucopenia (<4.000 leucocitos/mm ³)
Linfopenia (<1.500 leucocitos/mm ³)
Trombocitopenia (<100.000 trombocitos/mm ³)
Anormalidades inmunológicas[†]
Anticuerpo positivo anti-ADN de doble cadena o anti-Smith
Resultado falso positivo de la prueba de reagina plasmática rápida, resultado positivo de la prueba de anticoagulante lúpico, o elevación de anticardiolipina IgG o anticuerpo IgM
Resultado positivo de la prueba de anticuerpos antinucleares

*La presencia de 4 de los 11 criterios establece el diagnóstico de LES. Estos criterios se desarrollaron para la clasificación en ensayos clínicos y no para el diagnóstico clínico.

[†]Cada uno de estos criterios cuenta como un criterio único si se cumple una o más definiciones.

Adaptada de Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 40:1725, 1997.

PRUEBAS DE LABORATORIO

El 95-99% de los pacientes con LES presenta ANA. Los ANA tienen una especificidad escasa en el LES, ya que más del 20% de los sujetos sanos también tiene ANA, lo que hace que la prueba de detección de ANA tenga

Tabla 183.4

Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico de las Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)*

CRITERIOS CLÍNICOS**Lupus cutáneo agudo**

Exantema malar, lupus ampolloso, variante de LES del tipo necrólisis epidérmica tóxica, exantema lúpico maculopapular, exantema lúpico fotosensible o lupus cutáneo subagudo

Lupus cutáneo crónico

Exantema discoide crónico, panículitis lúpica, lupus mucoso, lupus eritematoso túmido, sabañones lúpicos, solapamiento de lupus discoide/líquen plano

Úlceras orales o nasales**Alopecia no cicatricial****Sinovitis (≥ 2 articulaciones)****Serositis**

Pleuresía o dolor pericárdico ≥ 1 día, derrame o roce pleural, derrame o roce pericárdico, signos de pericarditis en ECG

Renal

Presencia de moldes de hematíes o relación proteína/creatinina en orina que representa >500 mg de proteína/24 horas

Neurológico

Convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía periférica o craneal o estado confusional agudo

Anemia hemolítica

Leucopenia ($<4.000/\text{mm}^3$) o linfopenia ($<1.000/\text{mm}^3$)

Trombocitopenia ($<100.000/\text{mm}^3$)

CRITERIOS INMUNOLÓGICOS

Anticuerpos antinucleares positivos

Anticuerpos contra ADN bicanterario positivos

Anticuerpos anti-Smith positivos

Positividad de anticuerpos antifosfolípidicos

Anticoagulante lúpico positivo, falso resultado positivo en reagina plasmática rápida, título medio a alto de anticuerpos anticardiolipídicos (IgA, IgG, IgM) o anticuerpo anti- β_2 -glucoproteína I positivo (IgA, IgG, IgM)

Complemento bajo

C3, C4 o CH50 bajos

Prueba de Coombs directa positiva

*La presencia de 4 criterios (incluido al menos 1 criterio clínico y 1 criterio inmunológico) establece el diagnóstico de LES. La nefritis lúpica comprobada por biopsia con anti-ADN bicanterario o ANA positivos también satisface el diagnóstico de LES. Estos criterios se desarrollaron para la clasificación en ensayos clínicos y no para el diagnóstico clínico.

Adaptada de Petri M: Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 64(8):2677-2686, 2012.

Tabla 183.5

Fármacos asociados al lupus inducido por fármacos

ASOCIACIÓN DEFINITIVA

Minociclina, procainamida, hidralazina, isoniazida, penicilamina, diltiazem, interferón α , metildopa, clorpromazina, etanercept, infliximab, adalimumab

ASOCIACIÓN PROBABLE

Difenilhidantoína, etosuximida, carbamazepina, sulfasalazina, amiodarona, quinidina, rifampicina, nitrofurantoína, β -bloqueantes, litio, captotril, interferón γ , hidroclorotiazida, gliburida, docetaxel, penicilina, tetraciclina, estatinas, oro, valproato, griseofulvina, gemfibrocilo, propiltiouracilo

poco valor como prueba de cribado cuando se usan aisladamente. Los títulos elevados son más sugerentes de una enfermedad autoinmune subyacente, pero los títulos de ANA no se relacionan con la actividad de la enfermedad; por tanto, repetir los valores cuantitativos de los ANA tras el diagnóstico no es útil. Los anticuerpos frente al ADN bicanterario son específicos del LES, y en muchos sujetos las concentraciones de anti-ADN bicanterario se correlacionan con la actividad de la enfermedad, particularmente en aquellos con una nefritis significativa. Los anticuerpos anti-Smith, aunque se encuentran

Tabla 183.6

Autoanticuerpos asociados con frecuencia al lupus eritematoso sistémico

ANTICUERPO	ASOCIACIÓN CLÍNICA
Anti-ADN bicanterario	Específico del diagnóstico de LES Se correlaciona con la actividad de la enfermedad, especialmente la nefritis, en algunos pacientes con LES
Anticuerpo anti-Smith	Específico del diagnóstico del LES
Anticuerpo antirribonucleoproteína (anti-RNP)	Aumenta el riesgo del fenómeno de Raynaud, enfermedad pulmonar intersticial e hipertensión pulmonar
Anticuerpo anti-La (anticuerpo anti-SSB)	Asociado al síndrome seco Puede indicar un diagnóstico del síndrome de Sjögren Mayor riesgo de lupus neonatal en descendencia (bloqueo cardíaco congénito) Puede asociarse a manifestaciones cutáneas y pulmonares del LES Puede asociarse al lupus discoide aislado
Anticuerpos antifosfolípidicos (incluidos los anticuerpos anticardiolipídicos)	Aumentan el riesgo de episodios trombóticos arteriales y venosos
Anticuerpos contra la histona	Presentes en la mayoría de pacientes con lupus inducido por fármacos Pueden estar presente en el LES

específicamente en los pacientes con LES, no suelen correlacionarse con la enfermedad activa. Las concentraciones séricas del complemento hemolítico total (CH_{50}), C3 y C4 disminuyen de forma característica durante la enfermedad activa y suelen mejorar con el tratamiento. La tabla 183.6 enumera los autoanticuerpos encontrados en el LES junto a sus asociaciones clínicas. La hipergammaglobulinemia es una observación común pero inespecífica. Los marcadores de inflamación, particularmente la velocidad de sedimentación globular, suelen mostrarse elevados durante la enfermedad activa. La proteína C reactiva (PCR) se correlaciona peor con la actividad de la enfermedad; los valores de PCR elevados de forma significativa suelen reflejar una infección, mientras que las elevaciones leves crónicas pueden indicar un aumento del riesgo cardiovascular.

Los **anticuerpos antifosfolípidicos**, que aumentan el riesgo de coagulación, se encuentran en más del 66% de los niños y adolescentes con LES. Los antifosfolípidos encontrados en el laboratorio incluyen la presencia de anticuerpos anticardiolipídicos o anti- β_2 -glucoproteína, los resultados prolongados en la prueba de coagulación dependiente de los fosfolípidos (tiempo parcial de tromboplastina [TPT], tiempo del veneno de víbora de Russell diluido) y el **anticoagulante lúpico** circulante (que confirma que un TPT prolongado no se corrige con estudios mixtos). Cuando se produce un episodio de coagulación arterial o venosa en presencia de un anticuerpo antifosfolípido, se diagnostica un **síndrome del anticuerpo antifosfolípido**, que puede ocurrir en el contexto del LES (secundario) o independiente de esta enfermedad (primario) (v. cap. 479).

TRATAMIENTO

El tratamiento del LES se adapta a cada individuo y se basa en manifestaciones morbosas específicas y la tolerancia a los medicamentos. Para todos los pacientes, el empleo de cremas con pantalla solar y la evitación de la exposición prolongada a la luz directa del sol y otras luces UV pueden ayudar a controlar la enfermedad y deben reforzarse en todas las visitas del paciente. Se recomienda **hidroxicloroquina** en todos los enfermos que la toleren. Además de tratar las manifestaciones leves de LES como los exantemas y la artritis leve, la hidroxicloroquina evita sus exacerbaciones, mejora los perfiles lipídicos y puede mejorar la mortalidad y las consecuencias renales. Algunos efectos tóxicos posibles son los depósitos retinianos y en consecuencia el deterioro de la visión; por tanto, se recomiendan exploraciones oftalmológicas anuales en los pacientes que tomen hidroxicloroquina, incluyendo pruebas de campo visual automatizadas, así como tomografía de cohärenza

óptica de dominio espectral (SD-OCT). Debido a que los factores de riesgo para la toxicidad ocular incluyen la duración del tratamiento y la dosis, la hidroxicloroquina en el LES nunca debe prescribirse a dosis >6,5 mg/kg (máximo 400 mg diarios), y las nuevas guías oftalmológicas recomiendan limitar la dosis de mantenimiento en 4-5 mg/kg.

Los **corticoides** son la piedra angular del tratamiento de las manifestaciones significativas del LES y actúan con rapidez mejorando el deterioro agudo; los efectos adversos suelen limitar la adherencia del paciente, especialmente de los adolescentes, y sus posibles toxicidades son preocupantes. Es importante limitar la dosis y el tiempo de exposición a los corticoides siempre que sea posible. Las posibles consecuencias del tratamiento con estos son trastornos del crecimiento, aumento de peso, estrías, acné, hiper-glicemia, hipertensión, cataratas, necrosis avascular y osteoporosis. Se desconoce la dosis óptima de corticoides en los niños y adolescentes con LES; la enfermedad grave suele tratarse con dosis altas de metilprednisolona intravenosa (i.v.) (p. ej., 30 mg/kg/día durante 3 días hasta un máximo de 1.000 mg/día, en ocasiones seguido de un periodo de pulsos semanales) y/o dosis altas de prednisona oral (1-2 mg/kg/día). A medida que mejoran las manifestaciones de la enfermedad, la dosis de corticoides se disminuye gradualmente a lo largo de meses. Para la mayoría de pacientes es necesario introducir fármacos inmunosupresores ahorradores de esteroides para limitar la exposición acumulada a los esteroides.

Los **fármacos inmunosupresores ahorradores de esteroides** para el tratamiento del LES pediátrico son metotrexato, lefunomida, azatioprina, micofenolato mofetilo (MMF), tacrolimus, ciclofosfamida, rituximab y belimumab. El metotrexato, la lefunomida y la azatioprina suelen emplearse para tratar una enfermedad moderada persistente, incluidas la artritis, la afectación cutánea o hematológica significativa y la enfermedad pleural. La ciclofosfamida, el MMF y la azatioprina son apropiados para el tratamiento de la nefritis lúpica, mientras que el MMF y el rituximab a menudo se usan para manifestaciones hematológicas significativas, como leucopenia grave, anemia hemolítica o trombocitopenia.

La **ciclofosfamida**, normalmente administrada por vía i.v., se reserva para las manifestaciones más graves del LES, que pueden representar una amenaza para la vida, como la enfermedad renal, neurológica y cardiopulmonar. Aunque la ciclofosfamida controla muy bien la enfermedad son significativos los posibles efectos tóxicos, como citopenias, infecciones, cistitis hemorrágica, insuficiencia gonadal prematura y aumento del riesgo de futuros tumores malignos. Prestar atención a la hidratación adecuada puede atenuar el riesgo de una cistitis hemorrágica. Afortunadamente, las mujeres jóvenes tienen un riesgo mucho más bajo de insuficiencia gonadal que las mujeres mayores y el empleo de agonistas de la gonadorelina, como el acetato de leuprorelina, puede ayudar a evitar la insuficiencia gonadal.

El plan de tratamiento consensuado por la **Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance (CARRA)** para el tratamiento de inducción de los recién diagnosticados de **nefritis lúpica proliferativa** (tipo IV) es específico para la población pediátrica con LES. El tratamiento para la nefritis lúpica tipo IV se considera necesario, pero también apropiado para algunos pacientes con nefritis lúpica tipo III, V o VI. El plan de tratamiento de la CARRA aconseja 6 meses de tratamiento de inducción con ciclofosfamida (dada por el Protocolo NIH a 500-1.000 mg/m² i.v. mensualmente) o MMF (600 mg/m², hasta los 1.500 mg, dos veces al día), utilizado en combinación con 1 de los 3 regímenes estandarizados de corticoides. Para los pacientes que no alcanzan una respuesta parcial en 6 meses, es apropiado cambiar de medicación. Para los adolescentes de peso adulto, se puede considerar el régimen de dosificación de ciclofosfamida utilizado en el **Euro-Lupus Nephritis Trial** en lugar de la terapia anterior de 6 meses para reducir la toxicidad de la exposición a la ciclofosfamida. Según este protocolo, se administra una dosis fija de 500 mg cada 2 semanas durante 3 meses; se cree que este régimen reduce los efectos adversos mientras mantiene una eficacia comparable a la nefritis lúpica en adultos, pero no se ha estudiado específicamente en el lupus pediátrico. La adherencia a la medicación oral es muy pobre en el LES pediátrico, lo que debe tenerse en cuenta al sopesar los beneficios de una infusión i.v. frente a una medicación oral dos veces al día, como MMF. La terapia de mantenimiento de la nefritis lúpica consiste en ciclofosfamida cada 3 meses, o MMF, o azatioprina, generalmente durante 36 meses después de completar la terapia de inducción.

Los datos procedentes de ensayos clínicos sobre el uso del **rituximab** en el LES con glomerulonefritis resistente al tratamiento han sido muchas veces decepcionantes, pero los resultados del estudio LUNAR indican un posible beneficio en subpoblaciones de pacientes con LES. La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso del **belimumab** (un anticuerpo monoclonal frente al BLYs/BAFF, para el tratamiento del lupus en adultos; cuando se añade al tratamiento estándar del LES, el belimumab mejora múltiples marcadores de gravedad de la enfermedad. Otras terapias que se están estudiando para el tratamiento del lupus son rigerimod (un polipéptido

que corresponde a una secuencia de la proteína snRNP) y anifrolumab (anticuerpo monoclonal para el receptor de IFN- α).

Dado que el LES dura toda la vida, el cuidado óptimo de los niños y los adolescentes con esta enfermedad también incluye prácticas de prevención. A causa del mayor riesgo de arteriosclerosis en el LES es necesario prestar atención a las cifras de colesterol, el consumo de tabaco, el índice de masa muscular, la presión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Aunque el estudio **Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus (APPLE)** no dio su apoyo a la administración de una estatina a todos los niños con LES, los estudios *post hoc* indican que las estatinas deberían considerarse para la prevención primaria de la enfermedad aterosclerótica en ciertas circunstancias clínicas, en particular en pacientes puberales con una PCR alta.

Los pacientes con LES con síndrome antifosfolípido (anticuerpos anti-fosfolípidos y antecedentes de coágulo) son tratados con anticoagulación a largo plazo para prevenir eventos trombóticos. Para los pacientes con LES que tienen anticuerpos antifosfolípidos positivos sin antecedentes de coágulos, muchos reumatólogos pediátricos recetan aspirina (81 mg al día).

Es necesaria la administración de calcio y vitamina D para evitar una osteoporosis futura, particularmente porque los niveles de vitamina D son más bajos en pacientes pediátricos con LES en comparación con los controles sanos de la misma edad. Los estudios sugieren una relación entre la hipovitaminosis D y la susceptibilidad al LES, con un posible papel emergente para la vitamina D en la inmunomodulación.

Las infecciones, particularmente la enfermedad neumocócica, complican con frecuencia el LES, por lo que se recomienda la inmunización de forma rutinaria, incluida la vacunación anual contra la gripe. Además, los pacientes pediátricos con LES de 6 años o más deben recibir una vacuna antineumocócica 13 valente adicional, seguida de la vacuna antineumocócica 23 valente al menos 2 meses después. Es importante tener en cuenta que muchos de los inmunosupresores utilizados en el LES contraindicarán las vacunas vivas. La atención temprana a los episodios febriles debe incluir una evaluación de infecciones graves. Debido a que los pacientes pediátricos con LES tienen un alto riesgo de desarrollar ansiedad y depresión, la detección de depresión también es esencial. El apoyo y las intervenciones de terapia cognitivo-conductual reducen el dolor y aumentan la resiliencia en el LES pediátrico.

Debe recordarse que el embarazo puede empeorar el LES, y las complicaciones obstétricas son comunes. Además, muchos medicamentos utilizados para tratar el LES son teratogénicos, por lo que es importante aconsejar a las adolescentes sobre estos riesgos y facilitar el acceso a las opciones anti-conceptivas adecuadas. La hidroxicloroquina se recomienda durante todo el embarazo de todas las pacientes con LES, y es posible que sea necesario ajustar otros medicamentos.

COMPLICACIONES

En los primeros años del diagnóstico, las causas más frecuentes de muerte en los pacientes con LES son la infección y las complicaciones de la glomerulonefritis y la enfermedad neuropsiquiátrica (**tabla 183.7**). A largo plazo, las causas de mortalidad más frecuentes son las complicaciones de arteriosclerosis y los tumores malignos. El aumento del riesgo de arteriosclerosis

Tabla 183.7 Morbilidad en el lupus infantil

SISTEMA	MORBILIDAD
Renal	Hipertensión, diálisis, trasplante
Sistema nervioso central	Síndrome psiquiátrico de causa orgánica, convulsiones, psicosis, disfunción neurocognitiva
Cardiovascular	Arteriosclerosis, infarto de miocardio, miocardiopatía, valvulopatía
Inmunitario	Infección recurrente, asplenia funcional, tumor maligno
Osteomuscular	Osteopenia, aplastamiento vertebral, necrosis avascular
Ocular	Cataratas, glaucoma, desprendimiento de retina, ceguera
Endocrino	Diabetes, obesidad, retraso del crecimiento, infertilidad, muerte fetal

De Cassidy JT, Petty RE: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 6, Philadelphia, 2011, Elsevier/Saunders.

prematura en el LES no se explica con los factores de riesgo tradicionales y se debe, en parte, al trastorno del mecanismo regulador inmunitario crónico y a la inflamación asociada al LES. El aumento del número de tumores malignos puede deberse a la alteración del mecanismo regulador inmunitario, así como a la exposición a fármacos con capacidad cancerígena.

PRONÓSTICO

La gravedad del LES pediátrico es notablemente peor que la de los LES que empiezan en la vida adulta. Sin embargo, debido a los avances en el diagnóstico y el tratamiento del LES, la supervivencia ha mejorado de forma espectacular durante los pasados 50 años. Actualmente, la supervivencia a los 5 años en el LES pediátrico es de alrededor del 95%, aunque la supervivencia a los 10 años sigue siendo de aproximadamente el 80-90%. Debido a la carga prolongada de la enfermedad, los niños y adolescentes afectados se enfrentan a un riesgo mayor de morbilidad y mortalidad futura por la enfermedad y sus complicaciones, así como a los efectos secundarios de la medicación (v. tabla 183.7). Dada la naturaleza crónica y compleja del LES, lo ideal es que los niños y los adolescentes con la enfermedad sean tratados por reumatólogos pediátricos en una clínica multidisciplinaria con acceso a un grupo completo de pediatras subspecialistas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

183.1 Lupus neonatal

Deborah M. Friedman, Jill P. Buyon,
Rebecca E. Sadun, Stacy P. Ardoín
y Laura E. Schanberg

El lupus eritematoso neonatal (LEN), una entidad distinta del LES, es uno de los pocos trastornos reumáticos que se manifiestan en el recién nacido. El LEN no es una enfermedad autoinmune del feto, sino que es el resultado de una autoinmunidad adquirida de forma pasiva, cuando los autoanticuerpos de inmunoglobulina G materna cruzan la placenta y entran en la circulación fetal. A diferencia del LES, el lupus neonatal no se caracteriza por una desregulación inmune continua, aunque los lactantes con lupus neonatal pueden tener un mayor riesgo de desarrollar una futura enfermedad autoinmune. La gran mayoría de los casos de LEN se asocian con autoanticuerpos **anti-Ro** maternos (también conocidos como anti-SSA), anticuerpos **anti-La** (también conocidos como anti-SSB) o **anti-RNP** (antirribonucleoproteína). A pesar de la clara asociación con los autoanticuerpos maternos, su sola presencia no es suficiente para causar la enfermedad, ya que solo el 2% de los nacidos de madres con anticuerpos anti-Ro y anti-La desarrollan lupus neonatal. Los hermanos de bebés con LEN tienen una probabilidad del 15-20% de desarrollar LEN. El lupus neonatal parece ser independiente de la salud materna, ya que muchas madres son asintomáticas y solo se identifica que tienen anticuerpos anti-Ro/anti-La tras el diagnóstico de LEN. La mitad de los bebés con LEN nacen de madres con una enfermedad reumática definida, como el síndrome de Sjögren o LES.

Sus manifestaciones clínicas más características son el exantema anular o maculoso que afecta típicamente a la cara (especialmente la zona periorbitaria), el tronco y el cuero cabelludo (fig. 183.3). El exantema puede estar presente en el nacimiento, pero suele aparecer en las primeras 6 a 8 semanas de vida tras exponerse a la luz UV y típicamente dura 3-4 meses. Los lactantes también pueden tener citopenias y hepatitis, estas se dan en el 25% de los casos, pero la complicación más temida es el bloqueo auriculoventricular congénito. Las anomalías del sistema de conducción varían de la prolongación del intervalo PR al bloqueo auriculoventricular completo, con la aparición de una miocardiopatía progresiva en los casos más graves. Las manifestaciones extracardiacas del LEN suelen ser reversibles, mientras que el **bloqueo de tercer grado auriculoventricular congénito** es permanente. Las anomalías del sistema de conducción pueden detectarse en el útero mediante una ecocardiografía fetal a partir de la 16.^a semana de gestación.

La enfermedad cardíaca en el lupus neonatal tiene una mortalidad de aproximadamente un 20%. El LEN cardíaco puede manifestarse como bloqueo cardíaco, cardiomiopatía, disfunción valvular y fibroelastosis endocárdica. La bradicardia fetal por bloqueo cardíaco puede provocar **hidropesía fetal**.

Los estudios de laboratorio indican que durante el desarrollo cardíaco a través de la apoptosis, los antígenos Ro y La pueden exponerse en la superficie de las células cardíacas próximas al nódulo auriculoventricular, lo que hace que estos antígenos sean accesibles a los autoanticuerpos maternos. La unión provoca una respuesta inmunitaria local, que produce una fibrosis dentro del sistema de conducción así como una enfermedad más extensa en



Fig. 183.3 Síndrome de lupus neonatal. Exantema típico, a menudo fotosensible, con una distribución malar que aparece en forma de placas anulares con eritema y descamación. (Reproducida con autorización por escrito de los padres, de Pain C, Beresford MW: Neonatal lupus syndrome, Paediatr Child Health 17:223-227, 2007.)

los casos mortales. En la piel, la exposición a la luz UV provoca daño celular y la exposición consiguiente a los antígenos Ro y La, lo que induce una respuesta inflamatoria local similar a la que produce el exantema característico.

Aunque los datos de los escasos ensayos clínicos han sido heterogéneos, se han empleado corticoides fluorados (dexametasona o betametasona), inmunoglobulinas i.v. (IGIV) a 1-2 g/kg del peso materno, plasmaféresis, hidroxicloroquina y terbutalina (combinada con esteroides) en mujeres embarazadas con anticuerpos anti-Ro y anti-La, para evitar la aparición o la progresión de las anomalías cardíacas en el feto.

Lo más alejador son los estudios de cohorte retrospectivos que sugieren que el tratamiento materno con hidroxicloroquina puede reducir la frecuencia y la recurrencia del bloqueo cardíaco congénito. En un estudio de casos y controles de mujeres con lupus y autoanticuerpos anti-Ro conocidos, el uso materno de hidroxicloroquina disminuyó la tasa de enfermedad cardíaca (*odds ratio*, 0,28). Esto se confirmó en un estudio internacional ampliado en el que la tasa de recurrencia de la enfermedad cardíaca fue un 64% menor en mujeres embarazadas que recibieron hidroxicloroquina que en los controles (el 7,5 frente al 21,2%). Todos los datos clínicos sobre el uso de hidroxicloroquina en el embarazo indican seguridad. Los estudios clínicos prospectivos están examinando la eficacia en la prevención del bloqueo cardíaco congénito recurrente en mujeres embarazadas en las que se sabe que son anti-Ro y/o anti-La positivas.

En el útero, los corticoides fluorados parecen mejorar los casos de hidropesía fetal. Además, la adición de terapia con β agonistas para aumentar la frecuencia cardíaca fetal, utilizada en combinación con corticosteroides o IGIV, puede ayudar a prevenir la hidropesía en casos de bloqueo cardíaco fetal grave. Sin embargo, datos recientes del **Research Registry for Neonatal Lupus** sugieren que la dexametasona no es eficaz para prevenir la progresión del bloqueo aislado de tercer grado, lo que influye en la necesidad de estimulación después del nacimiento o la supervivencia general.

Las anomalías significativas del sistema de conducción después del nacimiento se han tratado con electroestimulación cardíaca y en ocasiones IGIV y corticoides, mientras que las miocardiopatías graves pueden necesitar un trasplante cardíaco. Si no se aborda el defecto de conducción, los niños afectados corren el riesgo de intolerancia al ejercicio, arritmias y muerte. Con estimulación cardíaca, los niños con enfermedad del sistema de conducción en ausencia de miocardiopatía tienen un pronóstico excelente.

Las manifestaciones no cardíacas son típicamente transitorias y se manejan de forma conservadora, a menudo solo con tratamiento de soporte. Los corticosteroides tópicos se pueden usar para tratar el exantema del LEN moderado a grave. Las citopenias pueden mejorar con el tiempo, pero los



Fig. 183.4 Algoritmo para el tratamiento del embarazo con anti-Ro ± anti-La. Todos estos embarazos deben incluir el asesoramiento y las ecocardiografías fetales seriadas. AV, auriculoventricular; ICC, insuficiencia cardiaca congestiva; DE, desviación estándar.

casos graves a veces requieren IGIV. El tratamiento de soporte suele ser adecuado para las manifestaciones hepáticas y neurológicas. A medida que el recién nacido elimina los autoanticuerpos maternos durante los primeros 6 meses de vida, estas manifestaciones inflamatorias se resuelven gradualmente.

Debido a que los autoanticuerpos maternos obtienen acceso al feto a través de la placenta vía FcRn aproximadamente a las 12 semanas de gestación, todas las mujeres embarazadas con anticuerpos anti-Ro y/o anti-La circulantes, o aquellas con antecedentes de descendencia con LEN o bloqueo cardíaco congénito, deben ser seguidas por un cardiólogo pediátrico, con cribado mediante ecocardiografía fetal realizada semanalmente de la semana 16 a la 26 de gestación y luego dos veces a la semana durante 34 semanas. El periodo de mayor vulnerabilidad suele ser de 18 a 24 semanas. Si se encuentra bradicardia fetal durante la monitorización en el útero, y si la ecocardiografía fetal confirma un defecto de conducción, se justifica la detección de anticuerpos maternos anti-Ro y anti-La. La figura 183.4 presenta una propuesta de un algoritmo de gestión.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Los polimorfismos de citocina específicos del promotor del factor de necrosis tumoral (TNF)- α y el número variable de repeticiones en tandem del antagonista del receptor de la interleucina (IL)-1 también pueden incrementar la proclividad genética. Estos polimorfismos son frecuentes en la población general. Habitualmente se refieren antecedentes de una infección en los 3 meses anteriores al inicio de la enfermedad; múltiples estudios han fracasado en el empeño de señalar un microorganismo causante. Predominan los signos constitucionales y los síntomas de las vías respiratorias superiores, pero un tercio de los pacientes describieron antecedente de síntomas digestivos. Los estreptococos del grupo A, las infecciones de las vías respiratorias superiores, las digestivas, el virus Coxsackie B, el toxoplasma, el enterovirus, el parvovirus B19 y muchos otros microorganismos se han propuesto como posibles patógenos en la etiología de la DMJ. A pesar de ello, los resultados de las pruebas de detección de anticuerpos séricos y la amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa de la sangre y el tejido muscular en busca de múltiples enfermedades infecciosas han sido infructuosos. Podrían contribuir los factores ambientales, junto al agrupamiento geográfico y estacional descrito. Se han informado aumentos a corto plazo del índice UV antes del inicio de la enfermedad; sin embargo, no se ha formulado ninguna teoría clara sobre la etiología.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de DMJ es aproximadamente de 3 casos/millón de niños/año sin predilección racial. La edad máxima de inicio está entre 4 y 10 años. Hay un segundo máximo de inicio al final de la edad adulta (45-64 años), pero la dermatomiositis de inicio adulto parece ser una entidad claramente distinta en cuanto al pronóstico y la etiología. En Estados Unidos, la proporción de niñas frente a niños con DMJ es de 2:1. Son poco frecuentes varios casos de miositis en una sola familia, pero las enfermedades autoinmunitarias familiares pueden aumentar en aquellas con niños que tienen DMJ, lo que no ocurre en familias con niños sanos. No se han confirmado informes de una asociación estacional, aunque pueden aparecer grupos de casos.

PATOGENIA

El interferón (IFN) aumenta la expresión de genes críticos en la regulación inmunitaria y de la clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), activa los linfocitos citolíticos naturales (NK) y apoya la maduración de las células dendríticas (CD). En los pacientes con dermatomiositis hay una mayor expresión de los productos génicos controlados por los interferones del tipo I, lo que podría correlacionarse con la actividad de la enfermedad, y pueden ser prometedores como biomarcadores clínicos.

Parece que los niños con predisposición genética a la DMJ (HLA-DQA1*0501, HLA-DRB*0301) pueden exponerse de forma prolongada a células químéricas maternas y a un desencadenante ambiental desconocido. Una vez desencadenado el proceso, una cascada inflamatoria con una respuesta del IFN de tipo I estimula la expresión del MHC de la clase I y la

Capítulo 184

Dermatomiositis juvenil

Angela Byun Robinson y Ann M. Reed

La dermatomiositis juvenil (DMJ) es la miositis inflamatoria más frecuente en los niños y se distingue por una debilidad muscular proximal y por un exantema característico. Las infiltraciones de células inflamatorias provocan una *inflamación vascular*, el problema subyacente en este trastorno.

ETILOGÍA

Las pruebas indican que la etiología de la DMJ es multifactorial, basada en una predisposición genética y en un desencadenante ambiental desconocido. Los alelos del antígeno leucocitario humano (HLA) como el B8, DRB1*0301, DQA1*0501 y DQA1*0301 se asocian a una mayor tendencia a la DMJ en poblaciones seleccionadas. El microquimerismo materno puede participar en su etiología al provocar una enfermedad de injerto contra huésped (EICH) o un fenómeno autoinmunitario. Se han encontrado células maternas persistentes en la sangre y en muestras de tejido de niños con DMJ. Un mayor número de estas células maternas es HLA-DQA1*0501, lo que podría ser útil para la transferencia o la persistencia de estas células híbridas.

maduración de las CD. La expresión aumentada del MHC de la clase I aumenta las moléculas de adhesión, lo que influye en la migración de los linfocitos y da lugar a la infiltración inflamatoria del músculo. En un asa de retroalimentación autorreguladora, la inflamación muscular incrementa la respuesta del IFN del tipo I, lo que regenera el ciclo de la inflamación. Las células implicadas en la cascada inflamatoria son los linfocitos NK (CD56), subgrupos de linfocitos T (CD4, CD8, Th17), los monocitos/macrófagos (CD14) y las CD plasmacitoides. La neopterina, la proteína 10 inducible por el IFN, la proteína quimiotáctica del monocito, la proteína de resistencia del mixovirus y el factor de von Willebrand, así como otros marcadores de la inflamación vascular, pueden estar elevados en los pacientes con DMJ que tienen una inflamación activa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños con DMJ presentan exantema, debilidad progresiva o ambos. Habitualmente, en el momento del diagnóstico se describen fiebre, disfagia o disfonía, artritis, debilidad muscular y astenia ([tablas 184.1 y 184.2](#)).

El exantema es el primer síntoma en el 50% de los casos y aparece simultáneamente con la astenia solo en el 25% de las ocasiones. Los niños suelen mostrar una fotosensibilidad extrema al exponerse a la luz ultravioleta, con eritema generalizado en las zonas expuestas al sol. Si está sobre el tórax y el cuello, a este eritema se le conoce como «**signo del chal**». El eritema suele aparecer en las rodillas y los codos. El **exantema heliotropo** característico es un cambio de color azul-violeta en los párpados que puede asociarse a edema periorbitario ([fig. 184.1](#)). También es muy frecuente el eritema facial que cruza los pliegues nasolabiales, en contraste con el exantema malar que no afecta a la zona nasolabial típico del lupus eritematoso sistémico (LES). Las clásicas **pápulas de Gottron** son placas engrosadas o atróficas brillantes de color rosa luminoso o pálido sobre las articulaciones interfalangicas proximales, las articulaciones interfalangicas distales y ocasionalmente en las rodillas, los codos, las articulaciones pequeñas de los dedos de los pies y los maléolos de los tobillos ([fig. 184.2](#)). El exantema de la DMJ algunas veces se confunde con un ecema o psoriasis. Raramente aparece un exantema eritematoso grueso y con escamas en las palmas de las manos de un niño (conocido como **manos de mecánico**) y en la planta del pie a lo largo de los tendones flexores, que se asocia con los anticuerpos anti-Jo-1.

A menudo son visibles signos de inflamación de los vasos pequeños en los pliegues ungueales y en las encías en forma de asas capilares engrosadas, tortuosas o ausentes ([fig. 184.3C](#)). Las telangiectasias pueden ser visibles a simple vista, pero se visualizan con más facilidad con capilaroscopía o con una lupa (p. ej., oftalmoscopio). Una inflamación vascular acentuada provoca úlceras cutáneas en los dedos de los pies, de las manos, las axilas o los epicontos.

La debilidad asociada a la DMJ suele ser gradual y difícil de diferenciar de la astenia al principio. Es característicamente simétrica y afecta a la parte proximal de músculos como los flexores del cuello, la cintura escapular y los flexores de la cadera. Los padres pueden referir dificultad para subir las escaleras, peinarse y levantarse de la cama. La exploración revela la incapacidad de incorporarse, de que el niño mantenga la cabeza erguida

días después del periodo de lactante y el **signo de Gower** (apoyar las manos sobre los muslos para levantarse desde la posición de sedestación). Los pacientes con DMJ pueden rodar sobre uno de sus lados en lugar de alzarse rectos desde la posición de decúbito para compensar la debilidad del tronco. Aproximadamente la mitad de los niños muestra debilidad muscular como resultado de la inflamación muscular.

Tabla 184.2 Manifestaciones clínicas de la dermatomiositis juvenil durante el curso de la enfermedad

MANIFESTACIÓN	%
Debilidad muscular	90-100
Disfagia o disfonía	13-40
Atrofia muscular	10
Dolor muscular espontáneo y a la presión	30-75
Lesiones cutáneas	85-100
Exantema heliotropo en los párpados	66-95
Pápulas de Gottron	57-95
Exantema eritematoso de zona malar/facial	42-100
Cambios capilares periungueales	80-90
Exantema fotosensible	5-42
Úlceras	22-30
Calcinosis	12-30
Lipodistrofia	11-14
Fenómeno de Raynaud	2-15
Artritis y artralgias	22-58
Contracturas articulares	26-27
Fiebre	16-65
Signos y síntomas digestivos	8-37
Enfermedad pulmonar restrictiva	4-32
Enfermedad pulmonar intersticial	1-7
Afectación cardiaca	0-3

De Rider LG, Lindsley CB, Cassidy JT: Juvenile dermatomyositis. En Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, et al, editors, *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 6, Philadelphia, 2011, Saunders (Table 24.20, p 410).

Tabla 184.1 Criterios diagnósticos de la dermatomiositis juvenil	
Exantema clásico	Exantema heliotrópico en los párpados Pápulas de Gottron
Más 3 de los siguientes:	
Debilidad	Simétrica Proximal
Elevación de las enzimas musculares (≥ 1)	Creatina-cinasa Aspartato transaminasa Ácido láctico deshidrogenasa Aldolasa
Cambios electromiográficos	Potenciales de unidad motora cortos y polifásicos pequeños Fibrilaciones Ondas afiladas positivas Irritabilidad a la inserción Descargas repetitivas de frecuencia alta y extrañas
Biopsia muscular	Necrosis Inflamación

Datos de Bohan A, Peter JB: Polymyositis and dermatomyositis (2nd of 2 parts), *N Engl J Med* 292:403-407, 1975.



Fig. 184.1 Exantema facial de la dermatomiositis juvenil. Hay eritema sobre el puente de la nariz y las zonas malares con cambios de color violáceo (heliotrópicos) en los párpados superiores.

También se ven afectados los músculos esofágicos y respiratorios, lo que provoca insuficiencia respiratoria y aspiración. Es esencial evaluar la presencia de disfonía o voz nasal, elevación palatina con reflejo nauseoso, disfagia y reflujo gastroesofágico mediante la anamnesis, la exploración física y un estudio de la deglución, si hay síntomas. La debilidad muscular respiratoria puede ser una urgencia médica y llevar a una insuficiencia respiratoria. Los niños con debilidad muscular respiratoria no manifiestan los síntomas típicos de la insuficiencia respiratoria inminente con un aumento del trabajo respiratorio, y muestran **hipercapnia** en lugar de hipoxemia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la dermatomiositis requiere la presencia del exantema característico, así como al menos tres signos de inflamación y debilidad muscular (v. tabla 184.1). Los criterios diagnósticos elaborados en 1975 preceden al uso de la RM y no se han validado en los niños. El diagnóstico suele retrasarse a causa de la naturaleza gradual del inicio de la enfermedad.

La electromiografía (EMG) muestra signos de miopatía (aumento de la actividad de inserción, fibrilaciones y ondas afiladas), así como necrosis

de la fibra muscular (disminuyen la amplitud y la duración del potencial de acción). Los estudios de la conducción nerviosa suelen ser normales a menos que exista atrofia y necrosis muscular grave. Es importante que la EMG se realice en un centro con experiencia en EMG pediátrica y en su interpretación. La biopsia muscular suele estar indicada cuando el diagnóstico es dudoso o para clasificar la gravedad de la enfermedad (fig. 184.3A). La biopsia de los músculos afectados revela necrosis focal y fagocitosis de las fibras musculares, regeneración de la fibra, proliferación del endomisio, infiltrados celulares inflamatorios y vasculitis, y cuerpos de inclusión tubuloreticulares dentro de las células endoteliales. La observación de estructuras linfáticas y vasculopatía puede augurar una enfermedad más grave.

Algunos niños tienen el exantema clásico, pero no debilidad muscular aparente ni inflamación; esta variación se llama **DMJ amiopática** o **dermatomiositis sin miositis**. No está claro si estos niños tienen una enfermedad cutánea aislada o una inflamación muscular leve sin detectar, por lo que corren el riesgo de progresar a una afectación muscular más grave con secuelas a largo plazo como la calcinosis y la lipodistrofia si no son tratadas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial depende de los síntomas presentes. Si solo se refiere debilidad sin exantema ni enfermedad atípica, deberían considerarse otras causas de miopatía, como la polimiositis, la miositis relacionada con una infección (gripe A y B, virus Coxsackie B y otras enfermedades víricas), las distrofias musculares (p. ej., Duchenne, Becker), la miastenia grave, el síndrome de Guillain-Barré, las endocrinopatías (hipertiroidismo, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison, trastornos paratiroides), las miopatías mitocondriales, síndrome periódico asociado al receptor de TNF (SPART) y los trastornos metabólicos (glucogenosis o lipidosis). Las infecciones asociadas a síntomas musculares prominentes son la triquinosis, la infección por *Bartonella*, la toxoplasmosis y la pionomiositis estafilocócica. La contusión y las lesiones por compresión pueden conducir a una rabdomiólisis transitoria con mioglobinuria. La miositis en los niños también puede asociarse a las vacunas, los fármacos, la hormona de crecimiento y la EICH. El exantema de la DMJ puede confundirse con eccema, dishidrosis, psoriasis, eritema nodoso, exantema malar del LES, telangiectasias capilares del fenómeno de Raynaud y otras enfermedades reumáticas. La inflamación muscular aparece también en los niños con LES, artritis idiopática juvenil, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, enfermedad inflamatoria intestinal y vasculitis con anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo. Las miopatías necrotizantes inmunomediatas se



Fig. 184.2 Exantema de la dermatomiositis juvenil. La piel sobre las articulaciones metacarpofalangicas e interfalangicas proximales puede estar hipertrófica y tener un color rojo pálido (pápulas de Gottron).

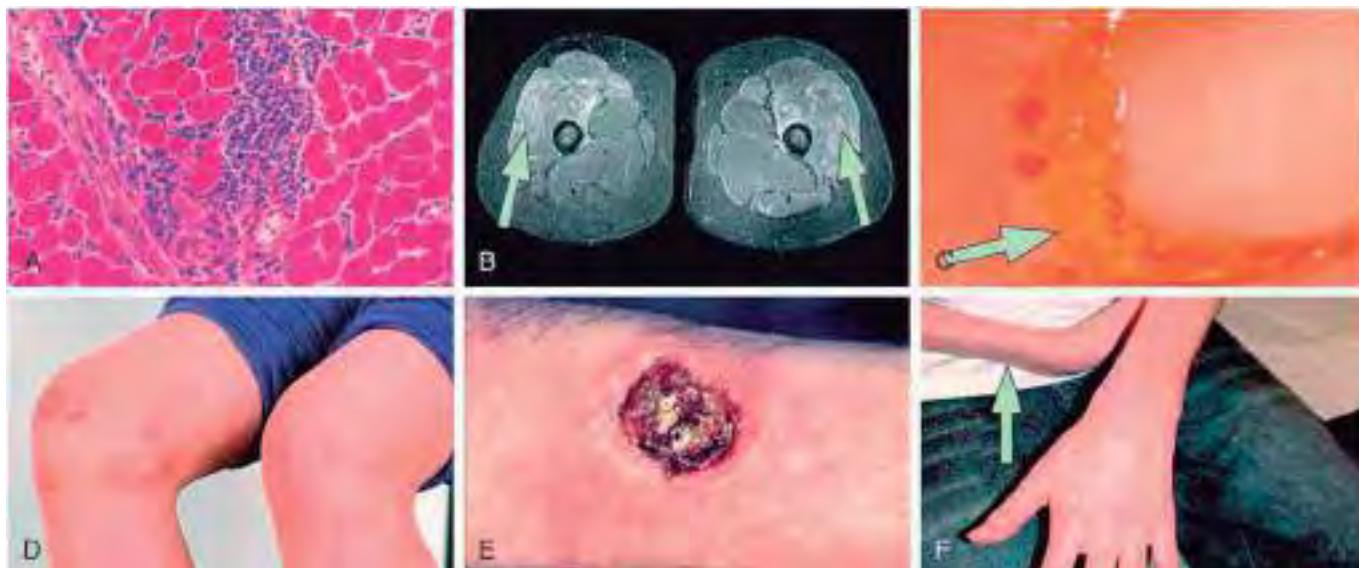


Fig. 184.3 Características de la dermatomiositis juvenil. **A**, Infiltrados inflamatorios perivasculares y perifasciculares con fibras necróticas, atrofia perifascicular y regeneración en una biopsia muscular. **B**, La RM es un indicador sensible de miositis. Las áreas inflamadas aparecen brillantes en las secuencias «short tau inversion recovery (STIR)» (flechas). **C**, Los capilares son con más frecuencia anormales cuando se observan en el pliegue ungual. Se observan cambios típicos de dilatación con extravasación adyacente (flecha). **D**, Alrededor del 30% de los pacientes con dermatomiositis juvenil (DMJ) tienen calcinosis distrófica. **E**, Ulceración cutánea con necrosis central, costra y eritema circundante en el codo de un niño de 10 años con DMJ grave. **F**, Lipotrofia del antebrazo (flecha) en un niño con DMJ. (De Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM: Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood, Lancet 371:2201-2212, 2008, Fig 3, p 2205.)

Tabla 184.3

Características fenotípicas de los subgrupos clínicos de miositis juvenil

Manifestación	FRECUENCIA DE APARICIÓN (%)		
	DMJ	PMJ	Miositis de solapamiento
Debilidad progresiva muscular proximal	82-100	100	100
Cansancio fácil	80-100	85	84
Pápulas de Grotton	57-91	0	74-80
Exantema heliotropo	66-87	0	40-59
Exantema eritematoso del área malar/facial	42-100	0-6	20-51
Cambios capilares en el pliegue peringuinal	25-91	33	67-80
Dolor o sensibilidad muscular	25-83	61-66	55
Pérdida de peso	33-36	52	53
Episodios de caída	40	59	29
Artritis	10-65	0-45	69-80
Fiebre	16-65	0-41	0-49
Linfadenopatía	8-75	0-12	20-22
Disfagia o disfonía	15-44	39	40
Contracturas articulares	9-55	17-42	57-60
Exantema en signo de V o en forma de chal	19-29	3-6	8-14
Disnea de esfuerzo	5-43	17-42	40
Síntomas digestivos	5-37	9-33	6-53
Exantema fotosensible	5-51	0-6	22-40
Fenómeno de Raynaud	9-28	0-24	41-60
Edema	11-34	15	20
Gingivitis	6-30	9	0-37
Ulcéración cutánea	5-30	3	20-22
Calcinosis	3-34	6	24
Afectación cardiaca	2-13	36	19
Enfermedad pulmonar intersticial	5	15	26
Lipodistrofia	4-14	3	0-6
Ulcéración o sangrado digestivo	3-4	3	4-10

DMJ, dermatomiositis juvenil; PMJ, polimiositis juvenil.

De Rider LG, Lindsley CB, Miller FW: Juvenile Dermatomyositis. En Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L, editors: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 7, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 26.4.

caracterizan por necrosis muscular sin infiltración linfocítica. Los anticuerpos contra la partícula de reconocimiento de señal (PRS) o la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) distinguen dos tipos de cada uno de ellos y de DMJ. La tabla 184.3 compara otros trastornos con miositis inflamatoria idiopática juvenil: DMJ, polimiositis juvenil y miositis de tejido conectivo juvenil.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La elevación de las concentraciones séricas de las enzimas derivadas del músculo (creatina cinasa [CK], aldolasa, aspartato transaminasa, alanina transaminasa [ALT], lactato deshidrogenasa) reflejan la inflamación del músculo. No todas las concentraciones de enzimas aumentan con la inflamación en un sujeto en particular; la ALT se eleva con frecuencia en la presentación inicial, mientras que la concentración de CK puede ser normal. La velocidad de sedimentación globular (VSG) suele ser normal y el factor reumatoide (FR) es típicamente negativo. Con la enfermedad crónica



Fig. 184.4 Calcificaciones en la dermatomiositis. **A**, Efectos cutáneos de la calcificación. **B**, Signos radiográficos de calcificación.

puede haber anemia. Los anticuerpos antinucleares (ANA) están presentes en >80% de los niños con DMJ. Los resultados de las pruebas serológicas están divididos en 2 grupos: **anticuerpos asociados a miositis (AAM)** y **anticuerpos específicos de miositis (AEM)**. Los AAM se asocian a DMJ pero no son específicos y pueden verse tanto en condiciones solapadas como en otras enfermedades reumáticas. Los AEM son específicos de miositis. La presencia de AAM, así como de SSA, SSB, Sm, ribonucleoproteína (RNP) y ADN bicatenario puede aumentar la probabilidad de superposición de enfermedades o de miositis del tejido conectivo. Los anticuerpos frente a Pm/Scl identifican un subgrupo pequeño y distinto de miopatías, con una evolución prolongada de la enfermedad a menudo complicada con fibrosis intersticial pulmonar y afectación cardíaca. Similar a lo visto en los adultos, la presencia de AEM en la DMJ como los anti-Jo-1, anti-Mi-2, anti-p155/140, anti-NXP2 y otros autoanticuerpos específicos de la miositis ayudan a distinguir los diferentes subgrupos clínicos y pueden predecir la aparición de complicaciones, aunque sigue habiendo diferencias en ciertos aspectos como las neoplasias malignas entre los adultos y los niños. Los anticuerpos anti-p155/140, también conocidos como TIF-1-γ, se encuentran en el 23-30% de los niños con DMJ y están asociados con exantemas fotosensibles, ulceración y lipodistrofia. A diferencia de los adultos, este anticuerpo no está asociado a malignidad en niños con DMJ. Los anticuerpos anti-MJ, también conocidos como NXP2, se encuentran en el 12-23% de los niños con DMJ y se asocian a calambres, atrofia muscular, contracturas y disfonía. Los anticuerpos anti-MDA5 se han encontrado recientemente en el 7-33% de los niños con DMJ, y están relacionados con el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial.

Los estudios radiográficos ayudan al diagnóstico y al tratamiento médico. La RM potenciada en T2 y supresión grasa (fig. 184.3B) identifica las zonas activas de la enfermedad, lo que reduce el error de muestreo y aumenta la sensibilidad de la biopsia muscular y de la EMG, cuyos resultados no son diagnosticados en el 20% de los casos si el procedimiento no está dirigido por la RM. Podemos encontrar un exantema extenso y unos resultados anómalos en la RM, a pesar de unas concentraciones séricas normales de las enzimas musculares. La biopsia muscular suele demostrar pruebas de la actividad y cronicidad de la enfermedad que no se sospechan solo a partir de las concentraciones séricas de las enzimas.

Un estudio con contraste de la deglución puede demostrar la disfunción palatina y el riesgo de aspiración. Las pruebas de función pulmonar detectan un defecto restrictivo que es compatible con la insuficiencia respiratoria y una reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono por la fibrosis alveolar asociada a otras enfermedades del tejido conjuntivo. La medida seriada de la capacidad vital o de la fuerza de inspiración negativa puede confirmar cambios en la insuficiencia respiratoria, especialmente en un grupo de enfermos hospitalizados. La calcinosis se ve fácilmente en las radiografías, a lo largo de los planos fasciales y dentro de los músculos. (figs. 184.3D y 184.4)

TRATAMIENTO

Es esencial la ayuda de un reumatólogo pediátrico con experiencia para establecer un curso apropiado de tratamiento en un niño con DMJ. Antes de la llegada de los corticoides, un tercio de los pacientes mejoraba espontáneamente, un tercio tenía una evolución crónica y persistente, y un tercio moría por la enfermedad. Los corticoides alteran el curso de la misma, lo que rebaja la morbilidad y la mortalidad. El metotrexato disminuye la duración del tratamiento con corticoides y, por tanto, reduce la morbilidad de los efectos tóxicos esteroideos. Las gammaglobulinas intravenosas (i.v.) se usan frecuentemente como un complemento del tratamiento de la enfermedad

grave y pueden darse a 2 g/kg (máximo 70 g) cada dos semanas en 3 dosis, después cada 4 semanas cuando se necesite. Los planes de tratamiento consensuados para guiar el tratamiento de los niños de Norteamérica con DMJ están disponibles de la **Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance** en la red a través de PubMed.

Los corticoides siguen siendo la piedra angular del tratamiento. En un niño clínicamente estable sin astenia debilitante se suele empezar con 2 mg/kg/día de prednisona oral (máx. 60 mg diarios). Los niños con afectación digestiva absorben peor los corticoides orales y requieren la administración i.v. En los casos más graves, con insuficiencia respiratoria o bucofaríngea, se emplean pulsos de dosis altas de metilprednisolona (30 mg/kg/día durante 3 días, dosis máxima 1 g/día) con administración i.v. semanal o mensualmente junto a corticoides orales diarios si es necesario. La dosis de corticoides disminuye progresiva y lentamente durante un periodo de 12 meses, después de que se normalicen los marcadores de la inflamación (enzimas musculares) y se recupere la fuerza.

El metotrexato semanal oral, i.v. o subcutáneo (dosis menor de 1 mg/kg o 15 mg/m², máxima de 40 mg) se usa con frecuencia como un fármaco ahorrador de corticoides en la DMJ. El uso simultáneo del metotrexato reduce a la mitad la dosis acumulativa de corticoides necesaria para controlar la enfermedad. Los riesgos del metotrexato son la inmunosupresión, las discrasias en el hemograma, la hepatitis química, la toxicidad pulmonar, las náuseas y vómitos y la teratogenicidad. El ácido fólico suele administrarse con el metotrexato empezando con una dosis de 1 mg al día para reducir la toxicidad y los efectos adversos de la inhibición del folato (afas bucales, náuseas, anemia). Los niños que están tomando fármacos inmunosupresores, como el metotrexato, deberían evitar las vacunas con virus vivos, aunque se recomienda la vacuna inactivada de la gripe una vez al año. Un ensayo internacional descubrió que la combinación de metotrexato más corticoides fue mejor que el uso de corticoides solamente y con menos efectos secundarios que los corticoides más ciclosporina A.

La hidroxicloroquina tiene un riesgo de toxicidad menor y se usa como un fármaco secundario que modifica la enfermedad para reducir el exantema y mantener la remisión. Suele administrarse en dosis de 4-6 mg/kg/día por vía oral en forma de comprimidos o líquido. Se recomienda el seguimiento oftalmológico 1-2 veces al año para vigilar que no se produzca la toxicidad retiniana. Otros efectos adversos son la hemólisis en los pacientes con deficiencias en la glucosa-6-fosfato, la intolerancia digestiva y la decoloración de la piel y el pelo.

El uso del rituximab en un ensayo de pacientes dependientes de los esteroides con miopatías inflamatorias resistentes, incluida la DMJ, no logró el criterio principal del estudio de demostrar una diferencia en el tiempo de mejoría entre los individuos que recibieron rituximab en el momento basal o a las 8 semanas, pero, en general, el 83% de todos los pacientes cumplieron la definición de mejora en el ensayo. Los informes del uso de otras sustancias biológicas se basan en casos clínicos con resultados mixtos.

Otros fármacos para la enfermedad grave que no responde son las inmunoglobulinas i.v., el micofenolato mofetilo, la ciclosporina y la ciclofosfamida. Los niños con insuficiencia faríngea pueden necesitar alimentación nasogástrica o gastrostomía para evitar la aspiración, mientras que los que tienen vasculitis digestiva necesitan un reposo absoluto del intestino. Con poca frecuencia, los niños con insuficiencia respiratoria grave requieren un respirador e incluso una traqueostomía hasta que la insuficiencia respiratoria mejore.

La **fisioterapia** y la **terapia ocupacional** son partes integrales del programa de tratamiento, al principio para el fortalecimiento pasivo al comienzo de la enfermedad y después para dirigir el reacondicionamiento directo de los músculos para recuperar la fuerza y la amplitud de movimiento. El tratamiento puede mejorar las medidas de la fuerza muscular y la forma cardiovascular. El reposo en cama no está indicado, porque el apoyo en carga mejora la densidad ósea y evita las contracturas. Los asistentes sociales y los servicios psicológicos pueden facilitar la adaptación al deterioro físico en un niño previamente activo y ayudar en los trastornos del sueño y la enfermedad reumática asociada.

Todos los niños con DMJ deberían evitar exponerse al sol y usar todos los días una crema solar con un factor de protección solar (FPS) alto, incluso los días nublados y de invierno. La vitamina D y los complementos de calcio están indicados en todos los niños que se someten a un tratamiento a largo plazo con corticoides, para reducir la osteopenia y la osteoporosis producidas por los fármacos.

COMPLICACIONES

La mayoría de las complicaciones de la DMJ están relacionadas con la debilidad prolongada y grave por la atrofia muscular, las calcificaciones y la cicatrización o la atrofia cutánea y la lipodistrofia. También son

frecuentes las complicaciones secundarias a los tratamientos médicos. Los niños con una debilidad aguda y grave corren el riesgo de sufrir una neumonía por aspiración e insuficiencia respiratoria, y en ocasiones requieren alimentación nasogástrica y respiración mecánica hasta que mejore la debilidad. Raramente, se desarrolla **vasculitis** del tracto digestivo en niños con DMJ grave. El dolor por los cólicos y la hemorragia digestiva oculta pueden indicar una vasculitis de la pared intestinal y llevar a la isquemia, la hemorragia digestiva y la perforación si no se trata con reposo intestinal completo y un tratamiento intensivo de la inflamación subyacente. Siempre que sea posible debería evitarse la cirugía, porque la vasculitis digestiva es difusa y no se trata fácilmente con una intervención quirúrgica. La TC con contraste puede mostrar una dilatación o engrosamiento de la pared intestinal, aire intraluminal o signos de necrosis intestinal.

Se ha encontrado afectación del músculo cardíaco con pericarditis, miocarditis y defectos de conducción con arritmias, así como la reducción de las funciones diástólica y sistólica relacionadas con la actividad de la enfermedad en curso.

Se cree que la **lipodistrofia** y la **calcinosis** están asociadas con una enfermedad de larga duración o sin tratamiento (fig. 184.3D-F). La acumulación distrófica de cristales de fosfato de calcio, hidroxiapatita o fluoroapatita se produce en placas o nódulos subcutáneos, lo que resulta en una ulceración dolorosa de la piel con extrusión de cristales o líquido calcificado. La calcificación se encuentra en hasta el 40% de las grandes cohortes de niños con DMJ.

Las calcificaciones patológicas pueden relacionarse con la gravedad de la enfermedad y un retraso prolongado del tratamiento, y posiblemente con polimorfismos genéticos del TNF α -308. Los depósitos de calcio tienden a formarse en el tejido subcutáneo y junto al músculo. Algunos se ulceran a través de la piel y drenan un líquido cálcico fino, y otros aparecen como nódulos compactos junto a las superficies extensoras o embebidos a lo largo del músculo. Las lesiones que drenan sirven de nido a la celulitis o la osteomielitis. Los nódulos provocan una inflamación cutánea que puede imitar a la celulitis. Los depósitos de calcio pueden remitir espontáneamente, pero no existen recomendaciones basadas en pruebas para el tratamiento de la calcinosis. Algunos expertos recomiendan el tratamiento agresivo de la miositis subyacente. Otros han recomendado bifosfonatos, inhibidores del TNF y tiosulfato de sodio, pero no hay evidencia basada en ensayos para esta condición.

La lipodistrofia se manifiesta en el 10-40% de pacientes con DMJ y puede ser difícil de reconocer. La lipodistrofia produce la pérdida progresiva de grasa subcutánea y visceral, típicamente en la cara y parte superior del cuerpo, y podría estar asociada con un síndrome metabólico similar al síndrome del ovario poliquístico, con resistencia a la insulina, hirsutismo, acantosis, hipertrigliceridemia y tolerancia anormal a la glucosa. La lipodistrofia puede ser generalizada o localizada.

Los niños que reciben un tratamiento prolongado con corticoides son propensos a las complicaciones como cese del crecimiento lineal, aumento de peso, hirsutismo, supresión suprarrenal, inmunosupresión, estrías, depósito cushingoides de la grasa, cambios de ánimo, osteoporosis, cataratas, necrosis avascular y miopatía esteroidea. Debería aconsejarse a las familias sobre los efectos de los corticoides y recomendarles el uso de una identificación de alerta médica y que consulten a un nutricionista sobre una dieta pobre en grasa y en sodio con un aporte adecuado de vitamina D y calcio.

Se ha observado una asociación con malignidad al inicio de la enfermedad en los adultos con dermatomiositis pero con muy poca frecuencia en niños.

PRONÓSTICO

La mortalidad en la DMJ ha disminuido desde que se emplean los corticoides de un 33% a aproximadamente un 1% actualmente; se sabe poco sobre las consecuencias a largo plazo de la inflamación vascular persistente. El periodo de los síntomas activos ha disminuido desde aproximadamente 3,5 años a <1,5 años gracias a un tratamiento inmunosupresor más intensivo; los síntomas vasculares, cutáneos y musculares de los niños con DMJ suelen responder bien al tratamiento. A los 7 años de seguimiento, el 75% de los pacientes tiene una incapacidad residual o muy pequeña, pero el 25% continúa padeciendo una debilidad crónica y el 40% tiene un exantema crónico. Más de un tercio puede necesitar medicamentos de forma prolongada para controlar su enfermedad. Los niños con DMJ parecen capaces de reparar el daño inflamatorio muscular y del sistema vascular, pero existe cierta preocupación emergente acerca de los efectos a largo plazo en el riesgo cardiovascular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 185

Esclerodermia y fenómeno de Raynaud

Heather A. Van Mater y C. Eglia Rabinovich

La esclerodermia juvenil abarca una variedad de trastornos que tienen en común la presencia de fibrosis en la piel. La esclerodermia juvenil se divide en 2 categorías principales: la **esclerodermia localizada juvenil (ELJ)**, conocida también como **morfia**), que se limita en gran parte a la piel, y la **esclerosis sistémica juvenil (ESJ)**, con afectación orgánica multisistémica. La enfermedad localizada es el tipo predominante en la población pediátrica (>95%), pero la esclerosis sistémica se asocia a mortalidad y morbilidad multiorgánica grave.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Se desconoce la etiología de la esclerodermia, pero el mecanismo mediante el cual aparece la enfermedad parece una combinación de vasculopatía, autoinmunidad, activación inmunitaria y fibrosis. Los desencadenantes son un traumatismo, una infección y posiblemente la reacción de injerto contra huésped subclínica por la persistencia de células de origen materno (*microquimerismo*) y que dañan las células vasculares endoteliales, lo que provoca un aumento de la expresión de moléculas de adhesión. Estas moléculas atrapan plaquetas y células inflamatorias, lo que causa cambios vasculares con manifestaciones como el fenómeno de Raynaud (FR) y la hipertensión pulmonar. Las células inflamatorias infiltran la zona de la lesión vascular inicial, lo que provoca un mayor daño vascular y da lugar al engrosamiento de las paredes de la arteria y la disminución del número de capilares. Entonces los macrófagos y otras células inflamatorias migran a los tejidos afectados y segregan citocinas que inducen a los fibroblastos a reproducirse y sintetizar cantidades excesivas de colágeno, lo que provoca fibrosis y las subsiguientes lipoatrofia y fibrosis dérmica, con pérdida de

glandulas sudoríparas y folículos pilosos. En las fases finales, toda la dermis puede ser reemplazada por fibras compactas de colágeno.

Se cree que la **autoinmunidad** es un proceso clave en la patogenia de las esclerodermitas sistémica y localizada, debido al alto porcentaje de niños afectados con autoanticuerpos. Los niños con la enfermedad localizada suelen tener un resultado positivo en la prueba de los anticuerpos antinucleares (ANA) (42%), y el 47% de este subgrupo tiene anticuerpos antihistona. Los niños con ESJ tienen mayores frecuencias de ANA (80,7%) y pueden tener anticuerpos anti-Scl 70 (34%, antitopoisomerasa I). La relación entre los autoanticuerpos específicos y las distintas formas de esclerodermia no se conoce bien, y los resultados de todas las pruebas de los anticuerpos pueden ser negativos, sobre todo en la ELJ.

CLASIFICACIÓN

La esclerodermia localizada es distinta de la sistémica y no suele progresar hacia esta última. La categoría de la ELJ incluye diversos subtipos que se diferencian por la distribución de las lesiones y la profundidad de la afectación ([tablas 185.1 y 185.2](#)). Más del 15% de los niños tiene una combinación de 2 o más subtipos.

EPIDEMIOLOGÍA

La esclerodermia juvenil es poco frecuente, con una prevalencia estimada de 1 cada 100.000 niños. La EL es mucho más habitual que la ES en los niños, con un cociente de 10:1, con la **esclerodermia lineal** como el subtipo más frecuente. La EL es una enfermedad predominantemente pediátrica, y el 65% de los pacientes se diagnostica antes de los 18 años. Después de los 8 años de edad la proporción mujer:varón en la EL y la ES es aproximadamente de 3:1, mientras que en los pacientes de menos de 8 años no hay predilección de sexo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Esclerodermia localizada

El principio de la esclerodermia es generalmente gradual, y las manifestaciones varían dependiendo del subtipo de enfermedad. Las manifestaciones cutáneas iniciales de la enfermedad localizada suelen ser un eritema o un color azulado alrededor de una zona de endurecimiento cerúleo; un eritema sutil puede ser el único signo de presentación ([fig. 185.1](#)). Al edema y eritema

Tabla 185.1 Clasificación de la esclerodermia pediátrica (morfia)

ESCLERODERMIA LOCALIZADA	
Placa de morfea	Morfea profunda Afecta a las capas más profundas e incluye el panículo, la fascia y los músculos; mayor probabilidad de ser bilateral
Limitada a la dermis, a veces afecta al panículo superficial Zona circular bien circunscrita de endurecimiento, a menudo con una zona central de color vainilla, cerúlea, rodeada de un halo violáceo; unilateral	Morfea subcutánea: Afecta principalmente al panículo o al tejido subcutáneo Las placas son hiperpigmentadas y simétricas
Morfea generalizada Afecta principalmente a la dermis, a veces al panículo Se define como la confluencia de placas individuales de morfea o lesiones en 3 o más lugares anatómicos; mayor probabilidad de ser bilateral	Fascitis eosinofílica: Fascitis con eosinofilia sanguínea destacada La fascia es la zona primaria de afectación; afecta típicamente a las extremidades La descripción clásica es «piel de naranja» o textura de piel de naranja, pero la enfermedad temprana se manifiesta con un edema (v. fig. 185.2)
Morfea vesicular Lesiones vesiculares que pueden aparecer en cualquier subtipo de morfea	Morfea profunda: Lesión profunda que se extiende hacia la fascia y algunas veces al músculo, pero puede estar limitada a una sola placa, a menudo en el tronco
Esclerodermia lineal Las lesiones lineales pueden extenderse a través de la dermis, el tejido subcutáneo y el músculo hasta el hueso subyacente; mayor probabilidad de ser unilateral	Morfea panesclerótica incapacitante de la infancia: Grosor completo generalizado que afecta a la piel del tronco, la cara y las extremidades, y está limitada a la punta de los dedos de las manos y los dedos de los pies
Extremidades/tronco: Una o más vetas lineales en las extremidades o el tronco La contractura por flexión se produce cuando las lesiones se extienden sobre una articulación; diferencias en la longitud de las extremidades	ESCLEROSIS SISTÉMICA
Lesión en golpe de sable: Afecta al cuero cabelludo y a la cara; las lesiones pueden extenderse al sistema nervioso central, lo que produce secuelas neurológicas, con mayor frecuencia convulsiones y cefaleas	Difusa El tipo más frecuente en la infancia Engrosamiento y endurecimiento simétrico de la piel (esclerosis) con cambios degenerativos y fibrosos de las vísceras
Síndrome de Parry Romberg: Atrofia hemifacial sin una lesión claramente definible como en la lesión en golpe de sable; también puede haber afectación neurológica	Limitsada Poco frecuente en la infancia Conocida anteriormente como el síndrome CREST (calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, alteración esofágica, esclerodactilia y telangiectasias)

Tabla 185.2 Criterios provisionales para la clasificación de la esclerosis sistémica juvenil (ESJ)

CRITERIO PRINCIPAL (NECESARIO)*

Esclerosis cutánea proximal/endurecimiento de la piel proximal a articulaciones metacarpofalangicas o metatarsofalangicas

CRITERIOS SECUNDARIOS (DOS COMO MÍNIMO)

Cutáneos: esclerodactilia

Vasculares periféricos: fenómeno de Raynaud, anomalías capilares en los pliegues ungueales (telangiectasias), úlceras en las puntas de los dedos

Digestivos: disfagia, reflujo gastroesofágico

Cardiacos: arritmias, insuficiencia cardiaca

Renales: crisis renal, hipertensión arterial de comienzo nuevo

Respiratorios: fibrosis pulmonar (radiografía/TC de alta resolución), disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, hipertensión arterial pulmonar

Neurológicos: neuropatía, síndrome del túnel carpiano

Osteomusculares: rozamientos por fricción de los tendones, artritis, miosis

Serológicos: anticuerpos antinucleares: autoanticuerpos selectivos de la ES (anticentrómero, antitopoisomerasa I [Scl-70], antifibrilarina, anti-PM/Scl, antifibrilina o anti-ARN polimerasa I o III)

*El diagnóstico exige al menos 1 criterio principal y al menos 2 secundarios.

De Zulian F, Woo P, Athreya BH, et al: The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 57:203-212, 2007.



Fig. 185.1 Niño con morfea generalizada. Se observa una lesión circular activa (puntas de flecha) con un borde circundante de eritema. La lesión más grande tiene zonas de hiperpigmentación postinflamatoria y hundimiento con una zona de eritema en la derecha. La lesión pequeña (flecha) muestra un hundimiento causado por la lipoatrofia.



Fig. 185.2 Esclerodermia lineal inactiva que presenta una lesión hiperpigmentada con zonas de piel normal (lesiones salteadas).

les siguen lesiones endurecidas, atróficas, hipopigmentadas o hiperpigmentadas (fig. 185.2). El tamaño de la EL varía de unos pocos centímetros a toda la longitud de la extremidad, con una profundidad diferente. Los pacientes podrían tener artralgias, sinovitis o contracturas en flexión (fig. 185.3). Los niños también padecen diferencias de longitud en las extremidades causadas por deficiencias del crecimiento debidas a la afectación de los músculos y los huesos. Los niños con **lesiones en golpe de sable** pueden tener síntomas



Fig. 185.3 Niño con esclerodermia lineal sin tratar que provoca una contractura en la rodilla, la inmovilidad del tobillo, la rotura de la cicatriz en la cara externa de la rodilla y zonas con hipopigmentación e hiperpigmentación. La pierna afectada es 1 cm más corta.



Fig. 185.4 Niño con una lesión en golpe de sable en el cuero cabelludo que se extiende hacia la frente. Antes del tratamiento, la piel del cuero cabelludo estaba hundida con una herida cutánea crónica. Se observa una zona de hipopigmentación que se extiende por debajo de la frente (flechas).

de afectación única del sistema nervioso central (SNC), como convulsiones, atrofia hemifacial, uveítis ipsilateral y cambios en el aprendizaje y el comportamiento (fig. 185.4).

Más del 25% de los niños con EL presenta manifestaciones extracutáneas, con mayor frecuencia artritis (47%) y síntomas neurológicos (17%) asociados a lesiones en golpe de sable.

Esclerodermia sistémica

La ES también tiene un principio gradual con una evolución prolongada caracterizada por períodos de remisión y exacerbación, que acaban en remisión o, con mayor frecuencia, incapacidad crónica y muerte.

Las **manifestaciones cutáneas** de la ES son una fase temprana con un edema que se extiende en sentido proximal desde el dorso de las manos y los dedos, y afecta a la cara. A la disminución final del edema le siguen endurecimiento y fibrosis de la piel, lo que finalmente resulta en una pérdida de la grasa subcutánea, las glándulas sudoríparas y los folículos pilosos. Más tarde, la piel atrófica se vuelve brillante y de aspecto cerúleo. A medida que las lesiones se extienden en sentido proximal, aparecen contracturas en flexión en los codos, las caderas y las rodillas asociadas a la debilidad muscular secundaria y la atrofia. En la cara, este proceso produce un estoma oral pequeño con una disminución de la abertura de la boca. Las úlceras cutáneas sobre los puntos de presión, como los codos, pueden asociarse a calcificaciones subcutáneas. El **fenómeno de Raynaud** (FR) intenso provoca úlceras en las puntas de los dedos con la subsiguiente pérdida de la pulpa tisular, y los dedos adquieren un aspecto afilado (**esclerodactilia**) (fig. 185.5). Puede producirse la reabsorción de las suturas distales de la parte distal de las falanges (**acroosteólisis**). Los cambios postinflamatorios hiperpigmentados rodeados de una despigmentación atrófica dan un aspecto en sal y pimienta. A lo largo de los años, la reestructuración de las lesiones provoca algunas veces una mejoría focal del engrosamiento cutáneo.

La **enfermedad pulmonar** es la manifestación visceral más frecuente de la ES y consiste en una afectación arterial e intersticial (alveolitis). Los síntomas varían de la enfermedad asintomática a la intolerancia al ejercicio, la disnea en reposo y la insuficiencia cardiaca derecha. La **hipertensión pulmonar arterial** es un signo de mal pronóstico que aparece como consecuencia de la enfermedad pulmonar o independientemente como parte de la vasculopatía. Las manifestaciones clínicas de la hipertensión arterial pulmonar en los niños aparecen al final de la evolución, son sutiles y abarcan la tos y la disnea de esfuerzo. La evaluación pulmonar debería incluir unas pruebas funcionales respiratorias (PFR) como la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), un lavado broncoalveolar (LBA) y una tomografía computarizada

toráctica de alta resolución (TCAR). Las PFR revelan una disminución en la capacidad vital y de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, mientras que la neutrofilia y la eosinofilia en el LBA indican una alveolitis activa. La TC torácica es mucho más sensible que las radiografías de tórax, que suelen ser normales, y muestra anomalías típicas basilares en vidrio esmerilado, opacidades reticulares lineales, nódulos, cambios en panel de abeja y adenopatía mediastínica.

La **enfermedad en el tubo digestivo** se da en el 25% de los niños con ES. Las manifestaciones más frecuentes son la dismotilidad esofágica e intestinal que provoca disfagia, reflujo, dispepsia, gastroparesia, proliferación bacteriana excesiva, dilatación yseudoobstrucción de las asas intestinales y caries dental, así como malabsorción y retraso del crecimiento. La enfermedad arterial renal puede provocar hipertensión crónica o episódica grave; a diferencia de la enfermedad de los adultos, las crisis renales son infrecuentes. La fibrosis **cardíaca** se asocia a arritmias, hipertrofia ventricular y disminución de la función cardíaca. La mortalidad por la ESJ suele ser el resultado de una enfermedad cardiopulmonar. Un sistema de puntuación ayuda a establecer la gravedad de la afectación multiorgánica ([tabla 185.3](#)).



Fig. 185.5 Esclerodactilia y úlceras en los dedos en un paciente con esclerosis sistémica que no seguía bien el tratamiento.

Fenómeno de Raynaud

El FR es el síntoma inicial más frecuente en la esclerosis sistémica pediátrica, y se presenta en el 70% de los niños afectados meses o años antes que otras manifestaciones. El FR se refiere a la clásica secuencia trifásica de blanqueo, cianosis y eritema de los dedos inducida por la exposición al frío y por estrés emocional. El FR típicamente es independiente de una enfermedad reumática subyacente (enfermedad de Raynaud), pero puede ser resultado de enfermedades reumáticas como la esclerodermia, el lupus eritematoso sistémico (LES) y la enfermedad mixta del tejido conjuntivo ([fig. 185.6](#)). Los cambios de color se deben a 1) la vasoconstricción inicial arterial, que provoca hipoperfusión y palidez (blanqueo), 2) la insuficiencia venosa (cianosis) y 3) la vasodilatación refleja provocada por los factores liberados en la fase isquémica (eritema).

Tabla 185.3 Escala de gravedad de la esclerosis sistémica de Medsger*

SISTEMA ORGÁNICO	0 (NORMAL)	1 (LEVE)	2 (MODERADA)	3 (GRAVE)	4 (ESTADIO FINAL)
General	Pérdida de peso del <5% Hct 37%+ Hb 12,3+ g/dl	Pérdida de peso del 5-10% Hct 33-37% Hb 11,0-12,2 g/dl	Pérdida de peso del 10-15% Hct 29-33% Hb 9,7-10,9 g/dl	Pérdida de peso del 15-20% Hct 25-29% Hb 8,3-9,6 g/dl	Pérdida de peso del 20%+ Hct 25% Hb <8,3 g/dl
Vascular periférico	No FR; FR que no requiere vasodilatadores	FR que requiere vasodilatadores	Cicatrices digitales	Úlceras en la punta de los dedos	Gangrena digital
Piel	PPT 0	PPT 1-14	PPT 15-29	PPT 30-39	PPT 40+
Articulación/tendón	DDF 0-0,9 cm	DDF 1,0-1,9 cm	DDF 2,0-3,9 cm	DDF 4,0-4,9 cm	DDF 5,0+ cm
Muscular	Fuerza muscular proximal normal	Debilidad proximal leve	Debilidad proximal moderada	Debilidad proximal grave	Requiere ayuda para deambular
Tracto digestivo	Esofagograma normal; serie normal del intestino delgado	Hipoperistaltismo esofágico distal; serie del intestino delgado anormal	Antibióticos necesarios para el sobrecrecimiento bacteriano	Síndrome de malabsorción; episodios de pseudoobstrucción	Hiperalimentación requerida
Pulmón	DLCO 80%+ CVF 80%+ Sin fibrosis en radiografía PAP <35 mmHg	DLCO 70-79% CVF 70-79% Estertores basales; fibrosis en la radiografía PAP 35-49 mmHg	DLCO 50-69% CVF 50-69% PAP 50-64 mmHg	DLCO <50% CVF <50% PAP 65+ mmHg	Se requiere oxígeno
Corazón	ECG normal FEVI 50%+	Defecto de conducción en ECG FEVI 45-49%	Arritmia en ECG FEVI 40-44%	Arritmia en ECG que precisa de tratamiento FEVI 30-40%	ICC FEVI <30%
Riñón	Sin historia de CRE con creatinina sérica de <1,3 mg/dl	Historia de CRE con creatinina sérica de <1,5 mg/dl	Historia de CRE con creatinina sérica de 1,5-2,4 mg/dl	Historia de CRE con creatinina sérica de 2,5-5,0 mg/dl	Historia de CRE con creatinina sérica de >5,0 mg/dl o requiere diálisis

*Se incluyen 2 elementos para un grado de gravedad, solo se requiere 1 para que el paciente sea calificado como que presenta una enfermedad de ese nivel de gravedad.

CRE, crisis renal por esclerodermia; CVF, capacidad vital forzada, % del predicho; DDF, distancia dedo-palma en flexión; DLCO, capacidad de difusión de monóxido de carbono, % del predicho; ECG, electrocardiograma; FEVI, fracción de eyeción del ventrículo izquierdo; FR, fenómeno de Raynaud; Hb, hemoglobina; Hct, hematocrito; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; PAP, presión arterial pulmonar estimada por eco-Doppler; PPT, puntuación de piel total.

Modificada de Medsger TA Jr, Bombardieri S, Czirjak L, et al: Assessment of disease severity and prognosis, *Clin Exp Rheumatol* 21(3 Suppl 29):S51, 2003 (Table 1, p S-43).

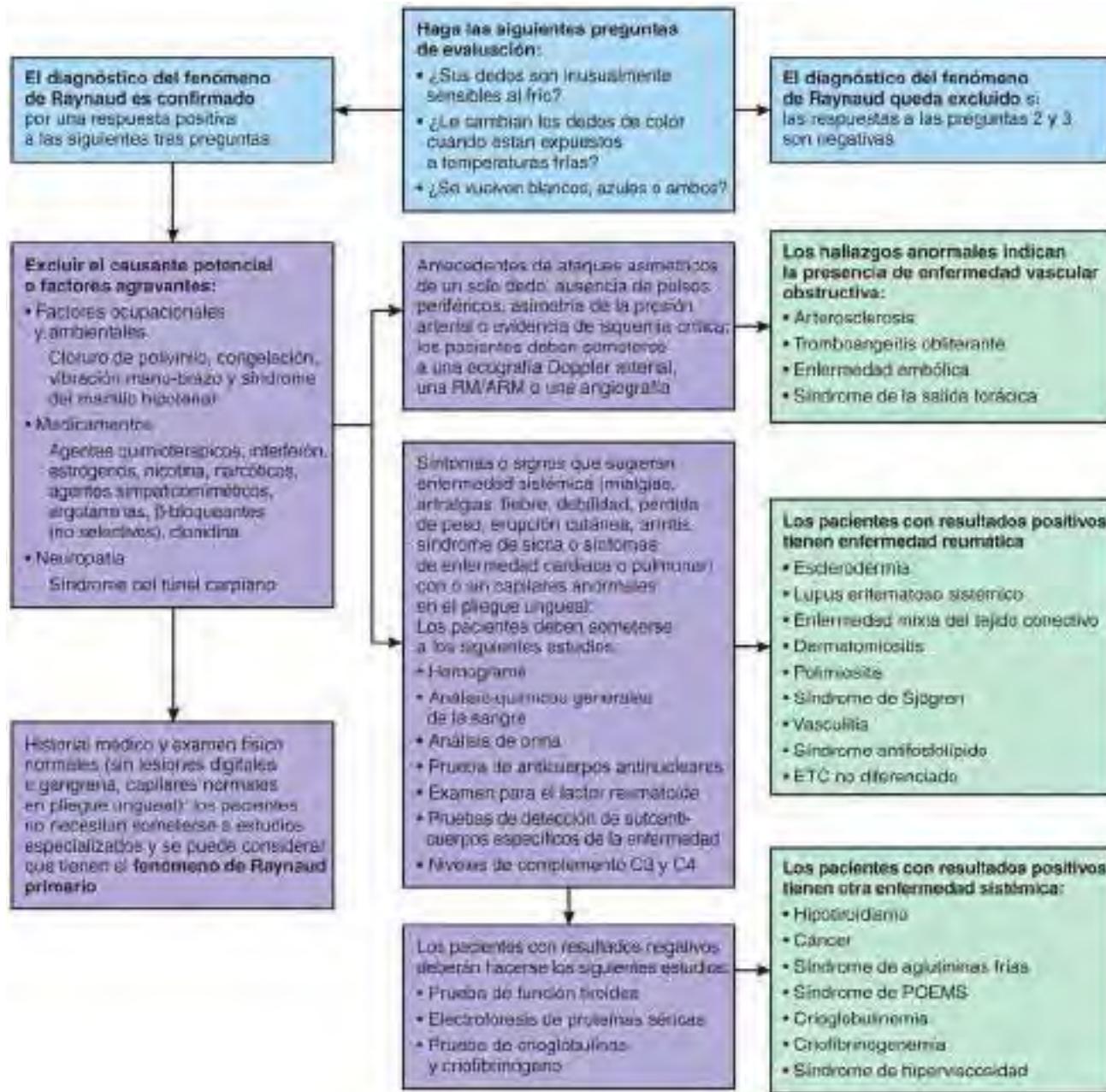


Fig. 185.6 Algoritmo diagnóstico del fenómeno de Raynaud. ARM, angiografía por resonancia magnética; ETC, enfermedad del tejido conectivo; POEMS, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammopathia monoclonal y cambios en la piel. (De Firestein GS, Budd, RC, Gabriel SE, et al, editors: Kelley & Firestein's textbook of rheumatology, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig 84-3.)

El cambio de color se reproduce de manera clásica introduciendo las manos en agua helada y se revierte calentándolas. Durante la fase de blanqueo, hay una perfusión inadecuada del tejido en la zona afectada, asociada al dolor y a las parestesias, y se produce un daño isquémico solo cuando se asocia a una enfermedad reumática. El blanqueo afecta generalmente a la parte distal de los dedos de las manos, pero puede afectar también a los pulgares, los dedos de los pies, las orejas y la punta de la nariz. La zona afectada suele estar bien demarcada y es uniformemente blanca. Las úlceras de los dedos asociadas al FR son indicativas de una enfermedad reumática subyacente.

La **enfermedad de Raynaud** suele empezar durante la adolescencia y se caracteriza por la manifestación simétrica, la ausencia de necrosis del tejido y gangrena, y por la falta de manifestaciones de una enfermedad reumática subyacente. Los niños tienen capilares normales en los pliegues ungueales (ausencia de telangiectasias periungueales). Hay que establecer una distinción entre el FR y la acrocanosis y el eritema pernio. La **acrocanosis** es un trastorno vasospástico que provoca frío, insensibilidad y un cambio de color azulado en las manos y a veces en los pies, a pesar de la perfusión normal del tejido. Puede exacerbarse con los fármacos estimulantes empleados para tratar el trastorno de déficit de atención. El **eritema pernio** es

una enfermedad con cambios episódicos de color y desarrollo de nódulos relacionados con una exposición intensa al frío y daño vascular y tisular inducido por el espasmo; esta se ha asociado al LES.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la ELJ se basa en la distribución y la profundidad de las lesiones características. La biopsia es útil para confirmar el diagnóstico. El diagnóstico de la ESJ exige la esclerosis o endurecimiento de la parte proximal de la piel, así como la presencia de 2 de 20 criterios menores (v. tabla 185.2).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El trastorno más importante que hay que diferenciar de la ELJ es la ESJ. Las contracturas y la sinovitis de la artritis juvenil pueden diferenciarse de las causadas por la esclerodermia lineal por la ausencia de cambios cutáneos. Otras enfermedades que hay que considerar son la enfermedad esclerodermodoide inducida por sustancias químicas, la queiroartropatía diabética, la seudoesclerodermia y el escleredema. La **seudoesclerodermia** está compuesta por un grupo de enfermedades no relacionadas caracterizadas por una fibrosis cutánea parcheada o difusa sin las demás manifestaciones de

la esclerodermia. Estas enfermedades son la fenilcetonuria, el síndrome de envejecimiento prematuro y la fibrosis idiopática localizada. El **escleredema** es una enfermedad autolimitada y transitoria que afecta a niños y adultos; tiene un inicio repentino después de una enfermedad febril (especialmente infecciones estreptocócicas) y se caracteriza por lesiones esclerodermatosas parcheadas en el cuello y los hombros, que se extienden hacia la cara, el tronco y los brazos.

PRUEBAS DE LABORATORIO

No hay estudios de laboratorio diagnósticos de la EL ni de la ES. Aunque los resultados de los hemogramas completos, los análisis bioquímicos del suero y los análisis de orina sean normales, los niños pueden tener la velocidad de sedimentación globular elevada, eosinofilia o hipergammaglobulinemia, las cuales se normalizan con un tratamiento. Las elevaciones de las enzimas musculares, particularmente la aldolasa, pueden aparecer en la afectación muscular. Los pacientes con ESJ pueden tener anemia, leucocitosis y eosinofilia y anticuerpos (ANA, anti-Scl 70). Los estudios radiográficos trazan la zona afectada y pueden usarse para seguir la progresión de la enfermedad. La RM es útil en la lesión en golpe de sable y en el síndrome de Parry Romberg (hemiatrofia facial) para determinar la afectación orbitalia y del SNC. La termografía infrarroja usa la variación de temperatura entre las zonas de la enfermedad cutánea activa e inactiva para ayudar a diferenciar la enfermedad activa de la lesión. La función de la ecografía de estudiar la actividad de la lesión está en fase de evolución. La TCAR, las PFR, las ecocardiografías y la manometría son herramientas útiles en el diagnóstico y el seguimiento de la afectación visceral de la ESJ.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la esclerodermia varía en función del subtipo y la gravedad. La morfea superficial puede beneficiarse de los corticoides tópicos o del tratamiento ultravioleta. Para las lesiones que afectan a estructuras más profundas se recomienda un tratamiento sistémico. La combinación de *metotrexato* y *corticoides* es eficaz en el tratamiento de la ELJ, ya que impide que la lesión se extienda y produce un reblanecimiento cutáneo significativo y una mejoría de la amplitud del movimiento de las articulaciones afectadas. El plan terapéutico de la ELJ comprende: 1) metotrexato subcutáneo semanal en dosis de 1 mg/kg (dosis máxima: 25 mg); 2) metotrexato subcutáneo semanal (1 mg/kg; máximo 25 mg) más 3 meses de dosis altas intravenosas de corticoides (30 mg/kg, máximo: 1.000 mg) durante 3 días consecutivos un mes o corticoides semanales a la misma dosis durante 3 meses, o 3) corticoides orales diarios en dosis altas (2 mg/kg/día, máximo: 60 mg) con un descenso gradual lento en 48 semanas. El *micofenolato mofetilo* (MMF) es un fármaco de segunda línea en la enfermedad recalcitrante. El tratamiento ocupacional y la fisioterapia son complementos importantes al tratamiento farmacológico. La fascitis eosinofílica suele responder bien a los corticoides y el metotrexato.

Los tratamientos para la ESJ están dirigidos a las manifestaciones específicas de la enfermedad. El **FR** se trata evitando la exposición al frío y los procedimientos farmacológicos se reservan para casos de enfermedad más grave. El tratamiento con antagonistas del calcio (30-60 mg de nifedipino de liberación lenta una vez al día, 2,5-10 mg de amlodipino una vez al día) son los procedimientos farmacológicos más frecuentes. Otros posibles tratamientos del FR son el losartán, la prazosina, el bosentán y el sildenafilo. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) (captopril, enalapril) se recomiendan para la hipertensión asociada a una enfermedad renal. El metotrexato o el MMF pueden ser beneficiosos para las manifestaciones cutáneas. La ciclofosfamida y el MMF se emplean para tratar la alveolitis pulmonar y evitar la fibrosis. Los corticoides deberían usarse con precaución en la esclerosis sistémica debido a su asociación a crisis renales. A los adultos con ES se les ha tratado con éxito con dosis altas de ciclofosfamida, globulina antitimocítica y trasplante autólogo de células madre.

El tratamiento del **FR** empieza evitando los estímulos fríos, el uso de calentadores para las manos y los pies y evitando llevar bolsas por las asas (enterpecen la circulación). El nifedipino (10-20 mg tres veces al día para adultos) reduce, pero no elimina el número ni la gravedad de los episodios. Los efectos adversos son la cefalea, el enrojecimiento y la hipotensión. Los nitratos tópicos pueden provocar una vasodilatación en los dedos y reducir la intensidad de un episodio.

PRONÓSTICO

La ELJ es generalmente autolimitada, con una fase inflamatoria inicial seguida de un periodo de estabilización y después de reblanecimiento en una enfermedad con una duración media de 3-5 años; pero hay publicaciones sobre enfermedades activas que duran más de 20 años. La actividad prolongada de la enfermedad se asocia principalmente a los subtipos de enfermedad lineal y profunda. La ELJ, especialmente los subtipos lineal y

profundo, puede dar lugar a una morbilidad significativa, al desfiguramiento y a la incapacidad debido a las contracturas articulares, la atrofia muscular, el acortamiento de los miembros, la asimetría facial y la hiperpigmentación y la hipopigmentación. Se ha comunicado la muerte por la lesión en golpe de sable con un declive neurológico.

La ESJ tiene un pronóstico más variable. Aunque muchos niños tienen una evolución lenta y gradual, otros presentan una forma que progresa rápidamente con una insuficiencia orgánica temprana y muerte. Las manifestaciones cutáneas suelen ablandarse años después del inicio de la enfermedad. En conjunto, el pronóstico de la ESJ es mejor que el de la forma adulta, con una supervivencia en los niños a los 5, 10 y 15 años del 89%, el 80-87% y el 74-87%, respectivamente. La causa más frecuente de muerte es la insuficiencia cardiaca causada por la fibrosis miocárdica y pulmonar.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 186

Enfermedad de Behcet

Seza Özen

La enfermedad de Behcet (EB) se clasifica como una *vasculitis variable*, lo que subraya la afectación de cualquier tamaño y tipo (arterial, venoso) de vaso sanguíneo. La EB también se considera una enfermedad autoinflamatoria. Originalmente se describió con úlceras orales recurrentes, uveítis y alteraciones cutáneas, pero el espectro es mucho más amplio.

EPIDEMIOLOGÍA

La EB tiene una prevalencia alta en los países situados a lo largo de la *ruta de seda*, extendiéndose desde Japón hasta el este del Mediterráneo. Cada vez se observa más entre las personas de origen europeo. La EB tiene una prevalencia de 5-7 por 100.000 adultos, lo que la convierte en una vasculitis más frecuente que otras como la granulomatosis con polivasculitis (enfermedad de Wegener). El mayor reconocimiento de la enfermedad podría haber intervenido en las prevalencias crecientes así como las inmigraciones del siglo xx. La prevalencia en los niños probablemente no es más del 10% de la de sus correlatos adultos en los países del Mediterráneo oriental. Niños y niñas se ven afectados por igual. Hay algún antecedente familiar de EB en aproximadamente el 20% de los casos. El comienzo en los niños es a los 8-12 años de edad; los recién nacidos de las madres afectadas tienen síntomas demostrados de EB.

ETILOGÍA Y PATOGENIA

La EB es un trastorno autoinflamatorio poligénico. La contribución genética a la EB es evidente a través de asociaciones bien conocidas al HLA-B5101, los casos familiares, la recurrencia en hermanos y gemelos, la frecuencia específica de la enfermedad entre las personas de la ruta de la seda, las pruebas de la anticipación genética y el análisis pangénomico. Los estudios de análisis pangénomico realizados en pacientes turcos y japoneses con EB confirman la asociación notable al HLA-B5101. Otras asociaciones significativas son a los genes de la interleucina (IL) 10 y de la IL-23R/IL-12R β2. Otros posibles locus de predisposición en la cohorte turca muestran asociaciones en STAT4 (un factor de transcripción en la vía transmisora de señales relacionada con citocinas tales como la IL-12, los interferones del tipo I y la IL-23) y ERAP1 (una aminopeptidasa que se expresa en el retículo endoplásmico y actúa en el procesamiento de péptidos para la clase I del complejo principal de histocompatibilidad).

La naturaleza autoinflamatoria de la EB la indica su naturaleza episódica, la activación prominente del sistema inmunitario innato, la ausencia de autoanticuerpos identificables y la coasociación al gen MEFV (fiebre mediterránea). Un microorganismo infeccioso puede ser responsable de la inducción de ataques aberrantes del sistema inmunitario innato en el anfitrión con una predisposición genética. Se ha implicado a varios microorganismos infecciosos, entre los que se encuentran los estreptococos, el virus del herpes simple del tipo 1 y el parvovirus B19.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El curso de la EB se caracteriza por exacerbaciones y remisiones. Hay además una heterogeneidad acentuada en la manifestación morbosa (**tabla 186.1**).

Tabla 186.1

Clasificación consensuada de la enfermedad de Behçet pediátrica

CRITERIO	DESCRIPCIÓN
Oral recurrente	Al menos tres episodios/año
Úlceras genitales o aftosis	Típicamente con cicatriz
Afectación de la piel	Foliculitis necrótica, lesiones acneiformes, eritema nudoso
Afectación ocular	Uveítis anterior, uveítis posterior o vasculitis retiniana
Signos neurológicos	Con la excepción de cefaleas aisladas
Signos vasculares	Trombosis venosa, trombosis arterial, aneurisma arterial

De Koné-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, et al, for PEDBD group: Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD, Ann Rheum Dis 75:958-964, 2016.



Fig. 186.1 Gran úlcera aftosa oral en un paciente con enfermedad de Behçet. (De Summers SA, Tilakaratne WM, Fortune F, Ashman N: Renal disease and the mouth. Am J Med 120:568-573, 2007.)

La media de edad del primer síntoma se sitúa entre los 8 y los 12 años. El síntoma inicial más frecuente es la **úlcera oral dolorosa** (fig. 186.1). Las úlceras orales suelen ser recurrentes, pueden ser únicas o múltiples, medir de 2 a 10 mm y estar en cualquier lugar de la cavidad oral. Son a menudo muy dolorosas. Las úlceras orales duran 3-10 días y curan sin cicatriz. Por el contrario, las úlceras genitales curan con cicatriz. Se observan cicatrices genitales en el 60-85% de los pacientes, habitualmente después de la pubertad, y se ven en los labios, el escroto, el pene o la zona anal.

Otra manifestación clave de la EB que tiene una morbilidad significativa es la afectación ocular bilateral que se observa en el 30-60% de los pacientes pediátricos. Los principales síntomas de la **uveítis anterior** son la visión borrosa, el enrojecimiento, el dolor periorbitario o global y la fotofobia. Aunque a menudo existe en forma de panuveítis, puede verse una uveítis anterior en las mujeres. La uveítis es más frecuente en general en los hombres. La vitreítis y la vasculitis retiniana son las manifestaciones más prominentes de la afectación posterior. Las complicaciones de la uveítis son la ceguera (inusual con tratamiento), el glaucoma y las cataratas. La vasculitis retiniana, el desprendimiento de retina y la neuritis retrobulbar (neuritis óptica) son manifestaciones menos frecuentes de la EB.

Las **lesiones cutáneas** de la EB van desde el eritema nudoso (en aproximadamente el 50% de los pacientes) hasta las lesiones acneiformes papulopustulosas (85%), la foliculitis, la púrpura y las úlceras. La **patergia** (en el 50%) es otra manifestación cutánea asociada a EB que consiste en una reacción pustulosa que aparece 24-48 horas después de una punción con una aguja estéril o la inyección de una solución salina; no es patognomónica de la EB.

La **vasculitis** de la EB implica una trombosis arterial y venosa y la formación de aneurismas u oclusiones o estenosis en arterias de cualquier tamaño. En los niños, la trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores es la manifestación vasculítica más frecuente. Si la vena hepática se trombosa puede producirse un síndrome de Budd-Chiari. Los aneurismas pulmonares son la manifestación de mayor gravedad de la EB pediátrica, y se asocian a la mayor mortalidad. Los aneurismas de arteria coronaria pueden confundir la EB con la enfermedad de Kawasaki. Puede observarse la afectación microvascular en los capilares del lecho ungual.

Las manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) (aproximadamente 10%) en los niños son la meningoencefalitis (cefalea, meningismo, pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo), la encefalomielitis, el seudotumor cerebral, la trombosis de senos durales venosos y los trastornos psiquiátricos orgánicos (psicosis, depresión, demencia). La **trombosis de los senos durales** es la manifestación más frecuente del SNC en los niños.

La afectación digestiva (en el 10-30%) se manifiesta con dolor abdominal, diarrea y úlceras intestinales, sobre todo en la región ileocecal. La EB digestiva puede ser difícil de distinguir de la enfermedad inflamatoria intestinal. La **artritis/artralgia oligoarticular** está presente en más del 50% de los pacientes y puede ser recurrente, pero no es deformante. Otras manifestaciones frecuentes son la orquitis, la vasculitis renal, la glomerulonefritis o la amiloidosis y la afectación cardiaca.

Los criterios del **International Study Group for Behçet Disease (ISG)** son los más usados y exigen la presencia de úlceras orales (al menos 3 veces al año) junto a otras 2 manifestaciones importantes, como las úlceras genitales, una prueba positiva de patergia, la uveítis y las lesiones cutáneas características (v. tabla 186.1). Si solo está presente 1 de los criterios junto a las úlceras orales, se aplica el término de *enfermedad de Behçet incompleta o parcial*. No hay pruebas de laboratorio específicas. Los reactantes de fase aguda están a menudo ligeramente elevados. El diagnóstico se apoya en la constelación de síntomas y en la exclusión de otras causas.

Se han sugerido criterios de clasificación para los niños mediante el uso de una cohorte observacional prospectiva internacional. Según estos criterios, la EB se diagnostica cuando están presentes 3 de los siguientes criterios: aftas orales recurrentes, úlceras genitales, afectación de la piel (foliculitis necrótica, lesiones acneiformes, eritema nudoso), afectación ocular, afectación neurológica y afectación vascular (trombosis venosa, trombosis arterial, aneurisma arterial). Estos criterios tuvieron un mejor desempeño que los criterios del ISG en la cohorte pediátrica.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La **azatioprina** se recomienda vivamente para tratar la enfermedad ocular inflamatoria. Debe considerarse el tratamiento con antifactor de necrosis tumoral (TNF) e interferón (IFN)- α para enfermedad ocular refractaria. Para las úlceras orales y genitales se recomienda un tratamiento tópico (sucralfato, corticoides). Un estudio controlado con placebo ha mostrado que **apremilast**, un inhibidor de la fosfodiesterasa-4 oral, es eficaz en el tratamiento de úlceras orales en la EB. La **colchicina** se recomienda para el eritema nudoso o la artritis en los hombres y en las mujeres, y para las úlceras genitales en las mujeres. No hay ningún tratamiento que se apoye en pruebas de la afectación digestiva, pero se han recomendado la talidomida, la sulfasalazina, los corticoides, la azatioprina y los fármacos anti-TNF. Para la afectación del SNC y la vasculitis se indican los esteroides, la azatioprina, la ciclofosfamida, el IFN- α y, en los casos refractarios, los fármacos anti-TNF. No existe consenso sobre el beneficio de la anticoagulación en el tratamiento de la trombosis venosa en la EB.

En los pacientes sin afectación orgánica importante, la colchicina mejora de forma significativa las úlceras orales y genitales, las manifestaciones cutáneas y la actividad de la enfermedad. En los pacientes pediátricos con afectación vascular con trombosis venosa se han usado los corticoides y la azatioprina. A los pacientes con afectación arterial pulmonar o cardiaca normalmente se les trata al principio con ciclofosfamida. Los pacientes tratados con fármacos anti-TNF han mostrado respuestas persistentes en el 90, el 89, el 100 y el 91% de los casos de afectación mucocutánea, ocular, digestiva y nerviosa central resistentes, respectivamente.

La mortalidad en los niños con EB es baja excepto en el caso de los aneurismas pulmonares. Sin embargo, la EB es una enfermedad crónica asociada a una morbilidad significativa. El diagnóstico temprano y el tratamiento eficaz mejoran el pronóstico de la EB.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 187

Síndrome de Sjögren

C. Eglia Rabinovich

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmunitaria, inflamatoria y crónica caracterizada por la infiltración celular linfocítica y plasmática progresiva de las glándulas exocrinas, especialmente de las salivales y las lagrimales, con posibles manifestaciones sistémicas. Es infrecuente en los niños y afecta sobre todo a las mujeres de mediana edad con los síntomas clásicos de sequedad ocular (**queratoconjuntivitis seca**) y oral (**xerostomía**).

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Sjögren se suele manifestar a los 35-45 años y el 90% de los casos son mujeres, pero no suele reconocerse en la infancia, a pesar de que los síntomas comienzan a menudo en ella. Es infrecuente en el grupo de edad pediátrica. La media de edad en la que se diagnostica en los niños es 9-10 años; el 75% son niñas. La enfermedad puede aparecer como un trastorno aislado, al que nos referimos como síndrome de Sjögren **primario (complejo sicca)**, o como síndrome de Sjögren **secundario** asociado a otros trastornos reumáticos, como el lupus eritematoso sistémico (LES), la esclerodermia o la enfermedad mixta del tejido conjuntivo, que generalmente precede durante años a la enfermedad autoinmunitaria asociada.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La etiología del síndrome de Sjögren es compleja e incluye la predisposición genética y posiblemente un desencadenante infeccioso. Los linfocitos y las células plasmáticas infiltran las glándulas salivales y así forman focos periductales y periacinares claros que llegan a confluir y pueden reemplazar la estructura epitelial. Varios genes que regulan la apoptosis influyen en la cronicidad de la infiltración linfocítica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se han establecido criterios de clasificación internacionales para el diagnóstico del síndrome de Sjögren en los pacientes adultos, pero estos criterios se ajustan mal a los niños. Aunque se han propuesto criterios diagnósticos en los niños, aún no se han validado (tabla 187.1). El aumento de tamaño recurrente de la glándula parótida y la parotiditis son las manifestaciones más frecuentes en los niños (>70%), mientras que el **síndrome sicca** (boca seca, mucosa dolorosa, sensibilidad a alimentos picantes, halitosis, caries dentales generalizadas) predomina en los adultos. En un estudio transversal de niños con síndrome de Sjögren, las manifestaciones fueron la parotiditis (72%), los síntomas de sequedad (38%), la poliartritis (18%), la vulvovaginitis (12%), la hepatitis (10%), el fenómeno de Raynaud (10%), la fiebre (85), la acidosis tubular renal (9%), la linfadenopatía (85) y la afectación del sistema nervioso central (SNC) (5%).

Los síntomas subjetivos de la xerostomía son relativamente infrecuentes en los casos juveniles, lo que quizás indique que el síndrome de Sjögren es una enfermedad que progresa lentamente; no obstante, se observa un aumento de la caries dental en los niños. Los marcadores serológicos (anticuerpos antinucleares [ANA], anticuerpos frente a Ro [SSA] y La [SSB]) y las manifestaciones articulares son significativamente más frecuentes en los adultos. Las cifras publicadas de los ANA, anti-SSA y anti-SSB en los niños son del 78, el 75 y el 65%, respectivamente, y el factor reumatoide está presente en el 67%. Hay otras manifestaciones clínicas debidas a diversos patrones de afectación orgánica como disminución del olfato, ronquera, otitis media crónica, vasculitis leucocitoclástica (púrpura) y afectación exocrina de órganos internos que afecta a los pulmones (linfocitosis intersticial difusa), el páncreas, el sistema hepatobiliar, el aparato digestivo, los riñones (acidosis tubular renal), el sistema osteomuscular (artritis y artralgias), el sistema hematológico (citopenias), el sistema nervioso periférico (neuropatía sensitiva y autónoma) y el SNC (neuritis óptica, mielitis transversa, meningoencefalitis).

Las manifestaciones no exocrinas del síndrome de Sjögren pueden estar relacionadas con la enfermedad vascular inflamatoria (en piel, músculo y articulaciones, superficies serosas y sistema nervioso periférico y SNC), la enfermedad vascular no inflamatoria (fenómeno de Raynaud), la enfermedad inducida por mediadores (citopenias sanguíneas, astenia y fiebre) y la endocrinopatía autoinmunitaria (tiroiditis).

Tabla 187.1

Criterios propuestos del síndrome de Sjögren pediátrico*

- I. Síntomas clínicos
 - 1. Orales: parotiditis o aumento de tamaño recurrente de la glándula parótida, boca seca (xerostomía)
 - 2. Oculares: ojos secos (xeroftalmia), conjuntivitis recurrente sin causa alérgica no infecciosa obvia, queratoconjuntivitis seca
 - 3. Otras mucosas: vaginitis recurrente
 - 4. Sistémicos: fiebre, artralgias no inflamatorias, parálisis hipopotasémica, dolor abdominal
- II. Anomalías inmunitarias
 - Presencia de al menos 1 de los siguientes anticuerpos: anti-SSA, anti-SSB, título alto de anticuerpos antinucleares, factor reumatoide
- III. Otras alteraciones o estudios
 - 1. Bioquímicas: elevación de la amilasa sérica
 - 2. Hematológicas: leucopenia, aumento de la velocidad de sedimentación
 - 3. Inmunitarias: hiperimmunoglobulinemia policlonal
 - 4. Renales: acidosis tubular renal
 - 5. Pruebas histológicas de infiltrado linfocítico de las glándulas salivales o de otros órganos (p. ej., el hígado)
 - 6. Registro objetivo de sequedad ocular (prueba del Rosa de Bengala o prueba de Schirmer)
 - 7. HALLAZGO positivo en la gammagrafía de la glándula parótida
- IV. Exclusión de otras enfermedades autoinmunitarias

*El diagnóstico exige ≥4 criterios.

De Bartunkova J. Primary Sjögren syndrome in children and adolescents: proposal for diagnostic criteria, *Clin Exp Rheumatol* 17:381-386, 1999.

DIAGNÓSTICO

La presentación clínica de **parotiditis** recurrente o tumefacción recurrente de las glándulas parótidas en un niño o un adolescente es característica y debe suscitar la sospecha de síndrome de Sjögren. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, apoyado por la biopsia de las glándulas salivales o parótidas que muestra focos de infiltración linfocítica, el estándar diagnóstico actual. Los niños tienen más probabilidades de tener biopsias anómalas de las glándulas salivales menores y las parótidas. Las alteraciones de laboratorio a favor son la crioglobulinemia, la elevación de la velocidad de sedimentación globular, la hipergammaglobulinemia, el factor reumatoide positivo y la detección de anticuerpos frente a SSA y SSB. Los autoanticuerpos frente a β -fodrina, dirigidos contra un producto de escisión apoptótica de la α -fodrina, son un marcador diagnóstico útil del síndrome de Sjögren juvenil. La **prueba de Schirmer** detecta una producción anómala de lágrimas (≤ 5 mm de humedad en la tira de papel de filtro en 5 minutos). La **prueba del Rosa de Bengala** detecta células epiteliales oculares conjuntivales y corneales dañadas. Los estudios de imagen, entre ellos la RM, la gammagrafía con 99m Tc y la sialografía, son útiles para la evaluación diagnóstica (fig. 187.1).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial del síndrome de Sjögren en los niños se encuentra la **parotiditis juvenil recidivante**, caracterizada por un edema parotídeo intermitente unilateral que suele durar solo unos días. Se asocia con frecuencia a la fiebre y puede remitir con la pubertad. A diferencia del síndrome de Sjögren, existe predominio masculino, la parotiditis juvenil recidivante se ve en niños más pequeños (3-6 años) y carece de infiltrados linfocíticos focales en la biopsia tisular. Otras enfermedades presentes en el diagnóstico diferencial son los trastornos alimentarios, la parotiditis infecciosa (virus de la parotiditis, estreptococos, estafilococos, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, VIH, parainfluenza, gripe, enterovirus) y el traumatismo local de la mucosa bucal. En casos infrecuentes, la enfermedad parotídea poliquística, los tumores y la sarcoidosis pueden presentarse con tumefacción parotídea recurrente. En estas enfermedades no suele haber síndrome sicca, exantema, artralgia ni ANA.

TRATAMIENTO

El tratamiento sintomático del síndrome de Sjögren consta del uso de lágrimas artificiales, los masajes de las parótidas, los colutorios y los líquidos para limitar el efecto lesivo de la disminución de secreciones. Los corticoides, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y la hidroxicloroquina se encuentran entre los fármacos más usados en el tratamiento, con informes

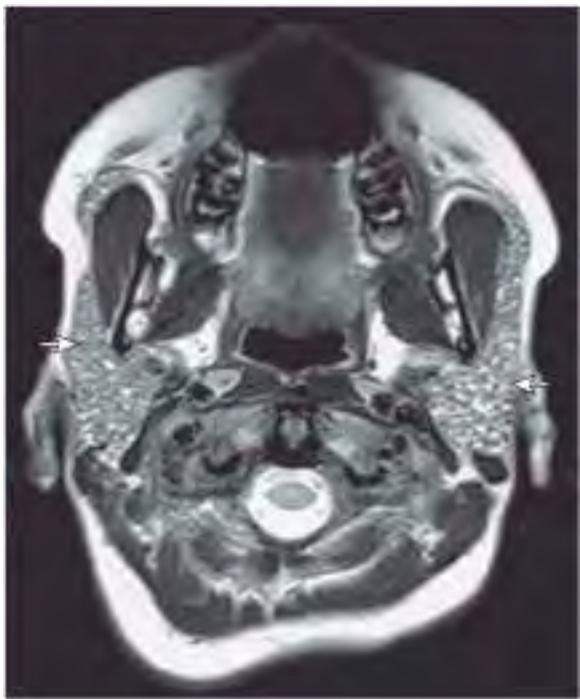


Fig. 187.1 RM potenciada en T2 de niño con síndrome de Sjögren que muestra una parotiditis (flechas).

del uso del metotrexato y el etanercept en el tratamiento de la artritis. Las sustancias inmunosupresoras, como la ciclosporina y la ciclofosfamida, se reservan para los trastornos funcionales graves y las complicaciones que pongan en peligro la vida.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Los síntomas de la enfermedad de Sjögren aparecen y progresan lentamente. La disminución del flujo salival permanece típicamente constante durante años. Debido a que la enfermedad provocada por linfocitos B monoclonales se origina principalmente de los focos linfocitarios en el interior de las glándulas salivales o de los órganos internos parenquimatosos, existe un mayor riesgo de linfoma del tejido linfático asociado a mucosas. El síndrome de Sjögren materno puede ser un antecedente del síndrome de **lupus neonatal** (v. cap. 183.1).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 188

Síndromes hereditarios con fiebre periódica y otras enfermedades autoinflamatorias sistémicas

James W. Verbsky

Los síndromes hereditarios con fiebre periódica son un grupo de enfermedades monogénicas que se presentan con brotes recurrentes de fiebre e inflamación pleural o peritoneal asociadas, artritis y varios tipos de erupción cutánea. Una serie de trastornos identificables se presentan con episodios recurrentes de inflamación, aunque las fiebres pueden no ser una característica común. Por lo tanto, el término de **enfermedades autoinflamatorias sistémicas**, incluye todas las enfermedades que se presentan como episodios de inflamación sin motivo aparente, y sin los títulos altos de autoanticuerpos ni linfocitos T específicos frente a抗genos que suelen verse en enfermedades autoinmunitarias. Mientras que las enfermedades autoinmunitarias son trastornos del sistema inmunitario *adaptativo*, impulsado por linfocitos B y T efectores, las enfermedades autoinflamatorias constituyen en gran medida trastornos del sistema inmunitario *innato*, que es el más primitivo en la filogenia, mediado por células efectoras mielocíticas y receptores codificados en línea germinal. Las enfermedades autoinflamatorias presentan inflamación episódica o persistente caracterizada por una respuesta de fase aguda con elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva (PCR) y el amiloide sérico A. En algunos pacientes, los trastornos autoinflamatorios no tratados a lo largo del tiempo desarrollan una amiloidosis por amiloide A (AA) (v. cap. 189).

Es importante tener en cuenta que los trastornos autoinflamatorios son raros, mientras que la fiebre en la infancia causada por enfermedades inocuas es muy común. El enfoque para un niño con fiebre debe incluir una anamnesis detallada, examen físico y pruebas de laboratorio limitadas para descartar otras afecciones que conducen a la fiebre, incluidos trastornos autoinmunes y tumores malignos (tabla 188.1). Si hay evidencia de infecciones recurrentes con fiebre, se podría considerar y evaluar una inmunodeficiencia. Si el estudio es tranquilizador, los episodios inflamatorios se resuelven y el niño está bien sin hallazgos físicos inusuales, a menudo se justifica la observación, porque es probable que estos episodios se resuelvan a medida que el sistema inmunitario del niño madure.

CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS AUTOINFLAMATORIOS

Dado el número rápidamente creciente de trastornos autoinflamatorios y su variada presentación clínica, puede resultar difícil agrupar estos trastornos de una forma útil. Algunos trastornos autoinflamatorios se presentan con fiebres prominentes y se conocen como **síndromes hereditarios con fiebre periódica**. Estos comprenden 2 trastornos con un modo autosómico recesivo de herencia, la fiebre mediterránea familiar (FMF; MIM249100) y el síndrome con fiebre periódica e hiperinmunoglobulinemia D (hiper-IgD) (SHID; MIM260920). Los síndromes hereditarios con fiebre periódica con un modo autosómico dominante de herencia son el síndrome periódico asociado al receptor para el factor de necrosis tumoral (TNF) (SPARF; MIM191190) y un espectro de trastornos conocidos como síndromes periódicos asociados a la criopirina (SPAC), o criopirinopatías. Del más leve al de mayor gravedad, los SPAC comprenden el síndrome autoinflamatorio por frío familiar (SAFF1; MIM120100), el síndrome de Muckle-Wells (SMW; MIM191100) y la enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (EIMCN; MIM607115) (también conocida como síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico, o CANIC) (tabla 188.2).

Varios *trastornos autoinflamatorios* mendelianos pueden presentar fiebre destacada o no y no se consideran síndromes con fiebre periódica, pero presentan episodios continuados o repetidos de inflamación espontánea con características clínicas únicas. Entre ellos están el síndrome de la artritis piógena con pioderma gangrenoso y acné (APPA; MIM604416), la

Tabla 188.1

Diagnóstico diferencial de la fiebre periódica

HEREDITARIA

V. [tabla 188.2](#)

NO HEREDITARIA

A. Infecciosas

1. Foco infeccioso oculto (p. ej., fistula aortoentérica, secuestro pulmonar)
2. Infección recurrente/reinfección (p. ej., meningococcemia crónica, inmunodeficiencia)
3. Infección específica (p. ej., enfermedad de Whipple, malaria)

B. Trastorno inflamatorio no infeccioso

1. Enfermedad de Still de inicio en el adulto
2. Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico
3. Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis
4. Síndrome de Schnitzler
5. Síndrome de Behcet
6. Enfermedad de Crohn
7. Sarcoidosis

C. Neoplasias

1. Linfoma (p. ej., enfermedad de Hodgkin, linfoma angioinmunoblastico)
2. Tumor sólido (p. ej., feocromocitoma, mixoma, carcinoma de colon)
3. Trastornos histiocíticos

D. Vascular (p. ej., embolia pulmonar recurrente)

E. Hipotalámico

F. Fiebre periódica psicogéna

G. Fácticio o fraudulento

Adaptada de Simon A, van der Meer JWM, Drenth JPH: Familial autoinflammatory syndromes. En Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors: *Kelley's textbook of rheumatology*, ed 9, Philadelphia, 2012, Saunders (Table 97-2).

deficiencia del antagonista del receptor para la interleucina 1 (IL-1) (**DARI**; MIM612852), el **síndrome de Blau** (también conocido como *sarcoidosis de comienzo temprano*; MIM186580), la autoinflamación con deficiencia de anticuerpos asociada a la fosfolipasa C γ y alteración de la regulación inmunitaria (**ADAAFARI**; MIM614878) y la deficiencia de adenosina desaminasa 2 (**DADA2**). Otros trastornos son la anemia sideroblástica congénita con inmunodeficiencia de linfocitos B, las fiebres periódicas y retraso del crecimiento (**SIFD**) debida a mutaciones del gen *TRNT1* (MIM616084), la autoinflamación con enterocolitis infantil causada por mutaciones en *NLRC4* (**AIFEC**; MIM616060), síndrome autoinflamatorio familiar por frío (**SAFF**) tipo 2 causado por mutaciones en el *NLRP12* (**SAFF**; MIM611762), **CARD14** (MIM607211) y deficiencia en el antagonista del receptor para IL-36 (**DARI**; 614204).

Además de los trastornos autoinflamatorios anteriores, varios trastornos se caracterizan por una **expresión inapropiada de interferón** (IFN), las **interferonopatías**. Los IFN tipo 1 (p. ej., IFN- α , IFN- β) son citocinas expresadas por muchas células en respuesta a infecciones virales. Los trastornos que se producen por la producción espontánea de IFN y manifestaciones inflamatorias incluyen vasculopatía de la infancia asociada a STING (**VIAS**; MIM615934) y dermatosis neutrofílica crónica atípica con lipodistrofia y temperatura elevada (**DNCALTE**; MIM256040).

Hay además varios trastornos autoinflamatorios con un modo de herencia complejo. Entre ellos están el síndrome de la fiebre periódica con estomatitis aftosa, faringitis y adenitis (**FPEAFA**) y la osteomielitis multifocal recurrente crónica (**OMRC**; MIM259680). Otros trastornos con una herencia genética compleja que se consideran a veces autoinflamatorios son la **artritis idiopática juvenil de comienzo sistémico** (v. cap. 180), la **enfermedad de Behcet** (v. cap. 186) y la **enfermedad de Crohn** (v. cap. 362). Puede ser difícil distinguir un trastorno de otro porque su presentación puede variar, y pueden presentar similitudes. Algunos trastornos tienen patrones de fiebre característicos (fig. 188.1), mientras que otros tienen hallazgos característicos de la piel que pueden ayudar en el diagnóstico (tabla 188.3). Otros pueden tener rasgos físicos característicos o afectación de órganos. Algunos de estos trastornos tienen afectación ósea (tabla 188.4). Otras características clínicas también pueden ser útiles, como el origen étnico, la edad de inicio, los desencadenantes, las pruebas de laboratorio y la respuesta al tratamiento (tabla 188.5). Los paneles genéticos se utilizan cada vez más para detectar la mayoría de estos defectos, si no todos, en una sola prueba, en lugar de la evaluación genética individual basada en hallazgos clínicos.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS CON FIEBRES PERIÓDICAS O PROMINENTES

Las primeras descripciones de los trastornos autoinflamatorios se centraron en enfermedades genéticas que presentaban fiebres prominentes, los síndromes de fiebre periódica. A medida que se descubrieron nuevas enfermedades autoinflamatorias, quedó claro que pueden darse varios trastornos inflamatorios en ausencia de fiebre.

Fiebre mediterránea familiar

La FMF es una enfermedad autoinflamatoria de herencia recesiva caracterizada por episodios autolimitados recurrentes de fiebre de corta duración (1-3 días), serositis, artritis monoarticular o pauciarticular o un exantema erisipeloide, complicado a veces con una amiloidosis AA. La mayoría de los pacientes con FMF presentan síntomas en la infancia, y un 90% de los pacientes debutan antes de los 20 años. Las manifestaciones clínicas de la FMF pueden ser la fiebre, la serositis que debuta como dolor torácico pleurítico o dolor abdominal intenso, la artritis y el exantema. El dolor pleural suele ser unilateral, mientras que el dolor abdominal (peritonitis estéril) puede ser generalizado o localizarse en un cuadrante, como otras formas de peritonitis. La artritis asociada a la FMF se produce sobre todo en las articulaciones grandes, puede acompañarse de derrames grandes ricos en neutrófilos y no suele ser erosiva ni destructiva. El hallazgo cutáneo característico es un exantema eritematoso erisipeloide que se sitúa en el tobillo o el dorso del pie (fig. 188.2). Otros hallazgos clínicos son el dolor escrotal causado por la inflamación de la túnica vaginal del testículo, la mialgia febril, las mialgias inducidas por el ejercicio (particularmente frecuentes en los niños) y una asociación a varias formas de vasculitis, como la púrpura de Henoch-Schönlein en hasta el 5% de los pacientes pediátricos. Los episodios de FMF pueden desencadenarlos el estrés, las menstruaciones o las infecciones. Entre las crisis, los pacientes están generalmente asintomáticos, pero pueden tener elevaciones persistentes de sus marcadores inflamatorios. La frecuencia de las crisis puede variar entre semanal y 1-2 al año. La [tabla 188.6](#) enumera los criterios diagnósticos de FMF

La FMF es causada por mutaciones autosómicas recesivas en *MEFV*, un gen que codifica una proteína de 781 aminoácidos denominada *pirina* (del griego antiguo, *pyr* «fuego, fiebre»). La pirina se expresa en granulocitos, monocitos y células dendríticas (CD) y en fibroblastos peritoneales, sanguíneos y dérmicos. Los aproximadamente 90 aminoácidos N-terminales de pirina son el prototipo de un motivo (el dominio PYRIN) que media las interacciones proteína-proteína y se encuentra en >20 proteínas humanas diferentes que regulan la inflamación y la apoptosis. Muchas de las mutaciones asociadas a FMF en la pirina se encuentran en el dominio C-terminal B30.2 de la pirina, codificada por el exón 10 de *MEFV*. Más de 50 de estas mutaciones de FMF se enumeran en una base de datos en línea (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>), las cuales son casi todas sustituciones sin sentido. La homocigosis para la mutación M694V puede estar asociada con una edad más temprana de aparición, artritis y un mayor riesgo de amiloidosis. La sustitución de glutamina por ácido glutámico en el residuo 148 (E148Q) se considera una mutación leve o un polimorfismo funcional en la proteína pirina. La frecuencia de portadores de mutaciones en FMF entre varias poblaciones mediterráneas es muy alta, lo que sugiere la posibilidad de una ventaja de la heterocigosis.

La FMF se produce principalmente entre grupos étnicos de ascendencia mediterránea, con mayor frecuencia judíos, turcos, armenios, árabes e italianos. Debido a una mayor frecuencia de la mutación M694V, la FMF es más grave y se reconoce más fácilmente en la población judía sefardí (norte africana) que en la población judía asquenazi (Europa del Este). Con la llegada de las pruebas genéticas, la FMF con mutación positiva se ha documentado en todo el mundo, aunque con menor frecuencia que en la cuenca del Mediterráneo y Oriente Medio.

A través de las interacciones en el dominio PYRIN, la pirina puede activar la **caspasa-1**, la enzima que convierte la molécula pro-IL-1 β de 31 kDa en la IL-1 β de 17 kDa biológicamente activa, que es un mediador importante de la fiebre y la inflamación. Las mutaciones de FMF conducen a una activación con aumento de la actividad de la inflamación dependiente de caspasa-1 e IL-1 β , con un efecto de dosificación génica. Estos resultados pueden explicar por qué hasta el 30% de los portadores heterocigotos de mutaciones FMF tienen evidencia bioquímica de inflamación.

La colchicina oral profiláctica diaria reduce la frecuencia, duración e intensidad de las crisis de FMF. Este régimen también evita el desarrollo de la amiloidosis AA sistémica. La colchicina se tolera generalmente bien y es segura en los niños, y los efectos adversos más frecuentes son la diarrea y otras molestias digestivas. Algunos pacientes presentan una intolerancia a la lactosa mientras toman colchicina. Los efectos adversos digestivos pueden minimizarse comenzando el tratamiento con una dosis baja (en niños

Tabla 188.2 | Trastornos autoinflamatorios

ENFERMEDAD	DEFECTO GENÉTICO/ PRESUNTA PATOGENÉSIS	HERENCIA	CÉLULAS AFFECTADAS	DEFECTOS FUNCIONALES	CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS
Fiebre mediterránea familiar	Mutaciones de <i>MEFV</i> (producen ganancia de función de la pirina, resultando en una producción inadecuada de IL-1β)	AR	Granulocitos maduros, monocitos activados por citocinas	La producción disminuida de pirina permite el procesamiento de la IL-1 inducida por ASC y la inflamación después de una lesión serosa subclínica; disminución de la apoptosis de los macrófagos	Fiebre recurrente, serositis e inflamación que responden a la colchicina. Predispone a vasculitis y enfermedad inflamatoria intestinal
Deficiencia de mevalonato cinasa (síndrome de hiper IgD)	Mutaciones de <i>MVK</i> conducen a un bloqueo en la vía del mevalonato). La interleucina-1β media el fenotipo inflamatorio	AR		Síntesis de colesterol afectada; la patogenia de la enfermedad no está clara	Fiebre periódica y leucocitosis con niveles altos de IgD
Síndrome de Muckle-Wells	Las mutaciones de <i>NLRP3</i> (también llamadas PYPAF1 o NALP3) conducen a la activación del inflamasoma NLRP3	AD	PMN, monocitos	Defecto en la cripotirina, implicado en la apoptosis de leucocitos y la señalización de NF-κB y el procesamiento de IL-1	Urticaria, PAS, amiloidosis
Síndrome autoinflamatorio familiar por frío	Mutaciones de <i>NLRP3</i> (ver arriba) Mutaciones de <i>NLRP12</i>	AD	PMN, monocitos	Lo mismo que arriba	Urticaria sin prurito, artritis, escalofríos, fiebre y leucocitosis después de la exposición al frío
Enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (EIMCN) o síndrome cutáneo articular neurológico infantil crónico (CANIC)	Mutaciones de <i>NLRP3</i> (ver arriba)	PMN, condroocitos	Lo mismo que arriba		Exantema de aparición neonatal, meningitis crónica y atropatía con fiebre e inflamación
Síndrome periódico asociado al receptor de TNF (SPARF)	Mutaciones de <i>TNFRSF1A</i> (dando como resultado un aumento de la señalización inflamatoria de TNF)	AD	PMN, monocitos	Las mutaciones del receptor de TNF de 55 kDa conducen a la retención del receptor intracelular o al receptor de citocina soluble disminuido disponible para unirse al TNF	Fiebre recurrente, serositis, exantema e inflamación ocular o articular
Síndrome de la artritis piógena estéril con pioderma gangrenoso y acné (APPAG)	Mutaciones de <i>PSTPIP1</i> (también llamado C2BP1) (afecta a la pirina y la proteína tiroxina fosfatasa para regular las respuestas inmunes innatas y adaptativas)	AD	Tejidos hematopoyéticos, regulación aumentada en linfocitos T activados	Reorganización de la actina desordenada que conduce a una señalización fisiológica comprometida durante la respuesta inflamatoria	Artritis destructiva, erupción cutánea inflamatoria, miostitis
Síndrome de Blau	Mutaciones de <i>NOD2</i> (también llamado CARD15) (involucrado en varios procesos inflamatorios)	AD	Monocitos	Mutaciones en el sitio de unión a nucleótidos de CARD15, posiblemente interrumriendo las interacciones con lipopolisacáridos y la señalización de NF-κB	Uvetis, sinovitis granulomatosa, campodactilia, erupción cutánea y neuropatías craneales, el 30% desarrollo de enfermedad de Crohn
Osteomielitis multifocal crónica recurrente y anemia diseritropoyética congénita (síndrome de Majeed)	Mutaciones de <i>LPN12</i> (aumento de la expresión de los genes proinflamatorios)	AR	Neutrófilos, células de la médula ósea	Indefinido	Osteomielitis multifocal crónica recurrente, anemia dependiente de transfusiones, trastornos inflamatorios cutáneos
Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio temprano	Mutaciones en <i>IL-10</i> (produce el aumento de muchas citocinas proinflamatorias)	AR	Monocitos/macrófagos, linfocitos T activados	La deficiencia de IL-10 conduce al aumento de TNFγ y otras citocinas proinflamatorias	Enterocolitis, fistulas entéricas, abscesos perianales, folliculitis crónica
Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio temprano	Mutaciones en <i>IL-10RA</i> (ver arriba)	AR	Monocitos/macrófagos, linfocitos T activados	La mutación en el receptor alfa de IL-10 conduce al aumento de TNFγ y otras citocinas proinflamatorias	Enterocolitis, fistulas entéricas, abscesos perianales, folliculitis crónica
Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio temprano	Mutaciones en <i>IL-10RB</i> (ver arriba)	AR	Monocitos/macrófagos, linfocitos T activados	La mutación en el receptor beta de IL-10 conduce al aumento de TNFγ y otras citocinas proinflamatorias	Enterocolitis, fistulas entéricas, abscesos perianales, folliculitis crónica

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; NF-κB, factor nuclear-κB; PAS, pérdida auditiva sensorial; FMN, neutrófilo polimorfonuclear; TNF, factor de necrosis tumoral.
 De Verbsky JW, Routes JR: Recurrent fever, infections, immune disorders, and autoinflammatory diseases. En Kliegman RM, Lyse PS, Bordini BJ, et al, editors. Nelson pediatric symptom-based diagnosis. Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 41-5.

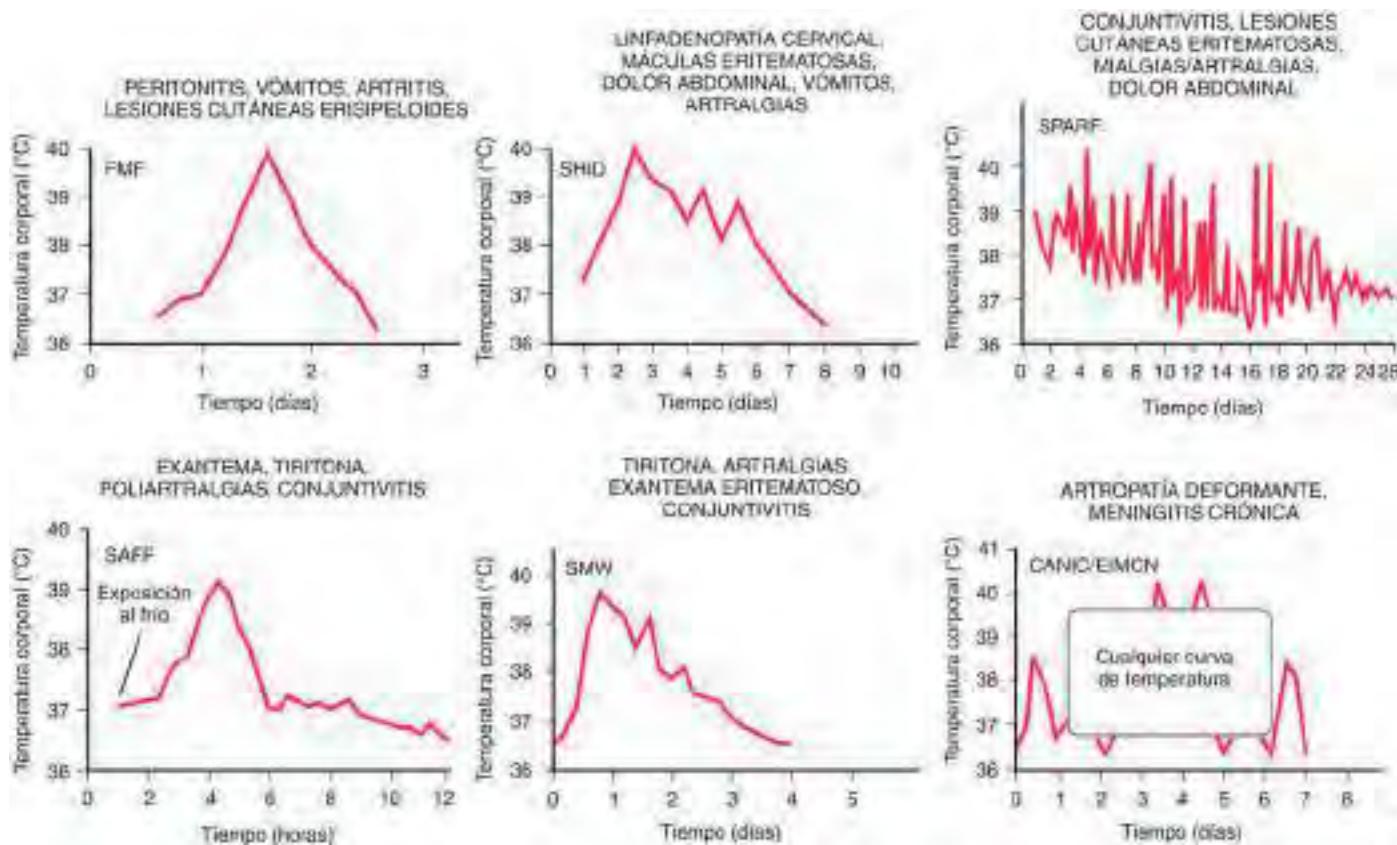


Fig. 188.1 Patrones característicos de la temperatura corporal durante las crisis inflamatorias en los síndromes autoinflamatorios familiares. La variabilidad interindividual de cada síndrome es considerable, incluso dentro de cada paciente individual, y el patrón de la fiebre puede variar mucho de un episodio a otro. Obsérvese las diferentes escalas temporales en los ejes x. CANIC/EIMCN, síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico/enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal; FMF, fiebre mediterránea familiar; SAFF, síndrome autoinflamatorio familiar por frío; SHID, síndrome de hiperimmunoglobulinemia D; SMW, síndrome de Muckle-Wells; SPARF, síndrome periódico asociado al receptor para el factor de necrosis tumoral. (De Simon A, van der Meer JWM, Drenth JPH: *Familial autoinflammatory syndromes*. En Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors: *Kelley's textbook of rheumatology*, ed 9, Philadelphia, 2012, Saunders, Fig 97-1.)

Tabla 188.3 Agrupación clínica de las enfermedades autoinflamatorias por manifestaciones cutáneas

<p>1. Urticaria neutrofílica (las criopirinopatías)</p> <p>Crisis de fiebre recurrente de corta duración (habitualmente <24 h)</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPAC/SAFF: síndrome autoinflamatorio por frío familiar • SPAC/SMW: síndrome de Muckle-Wells • FCAS2/NLRP12 <p>Febrícula continua</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPAC/EIMCN: enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (EIMCN)/síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico (CANIC) <p>2. Lesiones cutáneas granulomatosas y crisis de febrícula o fiebre baja</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Blau/sarcoidosis de comienzo temprano (artritis granulomatosa pediátrica) <p>3. Erupción cutánea pustulosa y fiebre</p> <p>Con enfermedad ósea inflamatoria</p> <ul style="list-style-type: none"> • DARI: deficiencia de agonista del receptor para la interleucina 1 • Síndrome de Majeed 	<p>Con artritis piógena</p> <ul style="list-style-type: none"> • APPA: síndrome de artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné <p>Sin otra afectación orgánica</p> <ul style="list-style-type: none"> • DITRA: deficiencia de antagonista del receptor para la interleucina 36 • CAMPS: psoriasis mediada por CARD14 <p>4. Dermatosis neutrofílica atípica con infiltrado de tipo histiocítico</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADAAFARI: síndromes autoinflamatorios asociados al proteasoma <p>5. Livedo reticularis, vasculopatía con ulceraciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • VIAS: vasculopatía de la infancia asociada a STING <p>6. Livedo racemosa, vasculitis con ulceraciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADA2: deficiencia de adenosina deaminasa-2
--	---

SPAC, síndromes periódicos asociados a criopirina.

Modificada de Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R: Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations, *Clin Immunol* 147:155-174, 2013 (Table 1).

pequeños, 0,3 mg/día) y aumentándola lentamente. También puede observarse una aumento de transaminasas relacionado con la dosis; pocas veces se ve una supresión medular con las dosis recetadas en la FMF. Los pacientes pediátricos pueden precisar dosis de colchicina similares a las necesarias en los adultos (1-2 mg/día), reflejo del hecho de que los niños metabolizan el fármaco con mayor rapidez que los adultos. No siempre es posible encontrar una dosis tolerada de colchicina con la que se supriman todos los síntomas, pero alrededor del 90% de los pacientes obtiene una mejora notable de los síntomas relacionados con la enfermedad.

Un pequeño porcentaje de los pacientes con FMF no responde o no tolera las dosis terapéuticas de colchicina. En función del papel de la pirina en la activación de la IL-1 β , un ensayo demostró la seguridad y eficacia del *rilronacept*, un inhibidor de la IL-1, en la FMF, y se han publicado casos de la eficacia de la *anakinra*, un antagonista biotecnológico del receptor para la IL-1 (*RIL-1*).

La **amiloidosis** es la complicación de mayor gravedad de la FMF, y sin ella los pacientes con FMF pueden vivir una vida normal. La amiloidosis puede surgir cuando el amiloide AA, un reactante de fase aguda

Tabla 188.4 Trastornos óseos autoinflamatorios

	OMRC	SÍNDROME DE MAJEEED	DARI	QUERUBINISMO	RATONES CMO Y LUPO
Etnia	Mundial, pero sobre todo europeos	Árabe	Europeo, puertorriqueño, árabe	Mundial	Ocurre en varias etnias
Fiebre	Infrecuente	Frecuente	Infrecuente	No	No evaluado
Zonas de afectación ósea	Metáfisis de huesos largos > vértebras, clavícula, esternón, pelvis, otros	Similar a OMRC	Extremos anteriores de las costillas, metáfisis de los huesos largos, vértebras, otros	Mandíbula > maxilar Pocas veces costillas	Parte posterior de las vértebras > antepié
Manifestaciones extraóseas	PPP, psoriasis, EII, otros	Anemia diseritropoyética, síndrome de Sweet, HSM, retraso del crecimiento	Pustulosis generalizada, cambios ungueales, enfermedad pulmonar, vasculitis	Linfadenopatía cervical	Dermatitis, hematopoyesis extramedular, esplenomegalia
Antecedente familiar de trastornos inflamatorios	Psoriasis, PPP, artritis, EII, otros	Psoriasis en algunos portadores obligados	Sin asociaciones conocidas	Sin asociaciones conocidas	Heterocigotos normales
Herencia	No está clara	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica dominante; penetrancia incompleta	Autosómica recesiva
Defecto genético	Desconocido	<i>LPIN2</i>	<i>IL1RN</i>	<i>SH3BP2 >> PTPN11</i>	<i>PstPIP2</i>
Nombre de la proteína	?	Lipin2	IL-1Ra	SH3BP2	PSTPIP2 (MAYP)
Función de la proteína	?	Metabolismo lipídico: (actividad enzimática PAP), ↑ mensaje al estrés oxidativo, ¿función en mitosis?	Antagonista del receptor para IL-1	↑ Respuesta de células mielocíticas a M-CSF y RANKL, ↑ expresión de TNFα en macrófagos	Proliferación de macrófagos, reclutamiento de macrófagos en lugares de inflamación, función citoesquelética
Anomalías citocínicas	↑ Suero TNFα	No probadas	↑ IL-1α, IL-1β, MIP-1α, TNFα, IL-8, IL-6 ex vivo en análisis de monocito; la piel revela ↑ de tinción de IL-17	↑ TNFα en el suero en modelo mûrido	cmo: ↑ IL-6, MIP-1α, TNFα, CSF-1, IP-10 séricas Lupo: ↑ MIP-1α, IL-4, RANTES, TGF-β séricas

CSF, factor estimulante de colonias; DARI, deficiencia de antagonista del receptor para la interleucina 1; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; HSM, hepatoesplenomegalia; IL, interleucina; IL-1Ra, antagonista del receptor para la interleucina 1; IP-10, proteína inducible por el interferón 10; M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos; MIP-1α, proteína inflamatoria del macrófago 1α; OMRC, osteomielitis multifocal crónica recurrente; PAP, fosfatidato-fosfatasa; PPP, pustulosis palmoplantar; PSTPIP2, proteína que interacciona con prolina-serina-treonina-fosfatasa; RANKL, ligando del receptor activador para el factor nuclear κB; RANTES, citocina expresada y secretada por el linfocito T normal en función de su grado de activación; SH3BP2, proteína ligadora de SH3 2; TGF, factor de crecimiento transformador; TNFα, factor de necrosis tumoral alfa.

De Ferguson PJ, Laxer RM: Autoinflammatory bone disorders. En Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, et al, editors: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 6, Philadelphia, 2010, Saunders (Table 44-2).



Fig. 188.2 Eritema erisipeloide característico asociado a la fiebre mediterránea familiar. Este exantema aparece durante una reactivación y se sitúa en el tobillo o el dorso del pie.

que se encuentra en concentraciones sumamente elevadas en la sangre durante las crisis de FMF, es escindido para producir un fragmento de 76 aminoácidos que se pliega mal y se deposita en lugares inadecuados,

normalmente en los riñones, el tubo digestivo, el bazo, los pulmones, los testículos, el tiroides y las suprarrenales. Pocas veces aparece una amiloidosis cardiaca; la macroglosia y la neuropatía amiloidea no suelen verse en la amiloidosis de la FMF. El signo de presentación más frecuente de la amiloidosis AA es la proteinuria. El diagnóstico se confirma entonces habitualmente mediante una biopsia rectal o renal. Se han publicado algunos casos, sobre todo en Oriente Medio, en los que la amiloidosis puede en realidad preceder a las crisis francas de FMF, probablemente debido a una inflamación subclínica.

Los factores de riesgo para el desarrollo de la amiloidosis en la FMF son la homocigosis respecto a la mutación M694V *MEFV*, los polimorfismos del gen *serum AA* (que codifica la AA), la falta de cumplimiento del tratamiento con colchicina, el sexo masculino y un antecedente familiar de amiloide AA. Por razones poco claras, el país de origen también es un factor de riesgo importante de amiloidosis en la FMF, de modo que los pacientes que han crecido en Oriente Medio tienen un riesgo mucho mayor que los pacientes con un genotipo idéntico criados en Occidente. La supresión intensiva a lo largo de la vida de los reactantes de fase aguda debe ser el objetivo en los pacientes con amiloidosis FMF, y se han registrado casos que muestran que esto puede dar lugar a la reabsorción de los depósitos amiloides. La evolución natural de la amiloidosis no tratada en la FMF es la progresión inexorable a la insuficiencia renal, a menudo en 3-5 años.

Tabla 188.5	Indicios que pueden ayudar a diagnosticar los síndromes autoinflamatorios
EDAD DE COMIENZO	
En el nacimiento	EIMCN, DARI, SMW
Lactancia y 1. ^{er} año de vida	SHID, SAFF, NLRP12
Lactantes mayores	FPEAFA
Final de la infancia	APPA
El síndrome autoinflamatorio que con mayor frecuencia empieza en la vida adulta	SPARF, DITRA
Variable (sobre todo en la infancia)	Todos los demás
ETNIA Y GEOGRAFÍA	
Armenios, turcos, italianos, judíos sefarditas	FMF
Árabes	FMF, DITRA (tunecinos árabes)
Holandeses, franceses, alemanes, europeos occidentales	SHID, SMW, NLRP12
Estados Unidos	SAFF
Puede aparecer en sujetos de raza negra (origen africano occidental)	SPARF
Este de Canadá, Puerto Rico	DARI
Todo el mundo	Todos los demás
DESENCADENANTES	
Vacunas	SHID
Exposición al frío	SAFF, NLRP12
Estrés, menstruación	FMF, SPARF, SMW, APPA, DITRA
Traumatismo leve	APPA, SMW, SPARF, SHID
Ejercicio	FMF, SPARF
Embarazo	DITRA
Infecciones	Todos, especialmente DITRA
DURACIÓN DE LA CRISIS	
<24 h	SAFF, FMF
1-3 días	FMF, SMW, DITRA (fiebre)
3-7 días	SHID, FPEAFA
>7 días	SPARF, APPA
Casi siempre «en crisis»	EIMCN, DARI
INTERVALO ENTRE CRISIS	
3-6 semanas	FPEAFA, SHID
>6 semanas	SPARF
En su mayor parte impredecibles	Todas las demás
Verdaderamente periódicas	FPEAFA, neutropenia cíclica
PRUEBAS DE LABORATORIO ÚTILES	
Los reactantes de fase aguda deben ser normales entre las crisis	FPEAFA
Ácido mevalónico en orina	SHID
IgD > 100 mg/dl	SHID
Proteinuria (amiloidosis)	FMF, SPARF, SMW, EIMCN
RESPUESTA AL TRATAMIENTO	
Espectacular a los corticoides	FPEAFA
Parcial a los corticoides	SPARF, SAFF, SMW, EIMCN, APPA*
Colchicina	FMF, FPEAFA (30% de eficacia)
Cimetidina	FPEAFA (30% de eficacia)
Etanercept	SPARF, artritis de FMF
Espectacular a anti-IL-1	DARI (anakinra), SAFF, SMW, EIMCN, FPEAFA
Sobre todo a anti-IL-1	SPARF, FMF
Parcial a anti-IL-1	SHID, APPA

*Para corticoides intraarticulares.

APP, síndrome de artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso, acné; DARI, deficiencia de antagonista del receptor para la IL-1; DITRA, deficiencia de antagonista del receptor para la IL-36 (psoriasis pustular generalizada); EIMCN, enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal; FMF, fiebre地中海ánea familiar; FPEAFA, fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis, adenitis; IL, interleucina; NLRP, familia del receptor similar al dominio de oligomerización, dominio pirina; SAFF, síndrome autoinflamatorio familiar al frío; SHID, síndrome de hiper-IgD; SMW, síndrome de Muckle-Wells; SPARF, síndrome periódico asociado a receptor para factor de necrosis tumoral.

De Hashkes PJ, Toker O: Autoinflammatory syndromes, *Pediatr Clin North Am* 59:447-470, 2012 (Table 2).

Tabla 188.6	Criterios diagnósticos para la fiebre mediterránea familiar (FMF*)
CRITERIOS MAYORES	
1. Ataques típicos [†] con peritonitis (generalizada) 2. Ataques típicos con pleuritis (unilateral) o pericarditis 3. Ataques típicos con monoartritis (cadera, rodilla, tobillo) 4. Ataques típicos con fiebre sola 5. Ataque abdominal incompleto	
CRITERIOS MENORES	
1. Ataques incompletos [‡] que implican dolor en el pecho 2. Ataques incompletos que implican monoartritis 3. Dolor de piernas por esfuerzo. 4. Respuesta favorable a la colchicina	

*Los requisitos para el diagnóstico de FMF son ≥1 criterio mayor o ≥2 criterios menores.

[†]Los ataques típicos se definen como recurrentes (≥3 del mismo tipo), febres (≥38 °C) y cortos (que duran entre 12 h y 3 días).

[‡]Los ataques incompletos se definen como ataques dolorosos y recurrentes que no cumplen los criterios para un ataque típico.

De Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al: Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever, *Arthritis Rheum* 40: 1879-1885, 1997.



Fig. 188.3 Exantema polimórfico en las manos, los brazos y las piernas de un paciente con el síndrome de hiper-IgD (SHID). (De Takada K, Aksentijevich I, Mahadevan V, et al: Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome, *Arthritis Rheum* 48:2646, 2003.)

Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D con fiebre periódica

El SHID, también conocido como **deficiencia de mevalonato-cinasa (MK)**, se describió en un principio en una cohorte de pacientes holandeses y aparece sobre todo en pacientes procedentes del norte de Europa. El SHID se hereda de forma recesiva y se debe a mutaciones de MVK, un gen que codifica la MK. Las manifestaciones clínicas del SHID aparecen generalmente en los primeros 6 meses de vida. Las crisis de fiebre duran entre 3 y 7 días con dolor abdominal que se acompaña a menudo de diarrea, náuseas y vómitos. Otras manifestaciones clínicas son la linfadenopatía cervical, el exantema maculoso difuso, las úlceras aftosas, las cefaleas y la esplenomegalia ocasional (figs. 188.3 a 188.5). Puede haber artritis o artralgias en un patrón oligoarticular o poliarticular. También se han descrito la enfermedad del tipo inflamatorio y la presentación similar a la enfermedad de Kawasaki. Las crisis las precipitan a menudo enfermedades intercurrentes, vacunaciones y operaciones quirúrgicas. Las familias con frecuencia refieren reactivaciones en los cumpleaños, los días de fiesta y las vacaciones familiares. Los síntomas del SHID pueden persistir durante años, pero tienden a ser menos prominentes en la vida adulta. Los pacientes con SHID tienen habitualmente una vida de duración normal. Al contrario que la FMF y el SPARF, la incidencia de amiloidosis AA es muy baja. La deficiencia completa de MK produce una aciduria mevalónica, que se presenta con retraso mental grave, ataxia, miopatía, cataratas y falta de crecimiento (v. cap. 103).

La MK se expresa en múltiples tejidos y cataliza la conversión de ácido mevalónico en ácido 5-fosfomevalónico en la biosíntesis de colesterol



Fig. 188.4 Petequias en la pierna de un paciente con un síndrome de hiper-IgD durante una crisis febril. (De Simon A, van der Meer JWM, Drenth JPH: *Familial autoinflammatory syndromes*. En Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors: *Kelley's textbook of rheumatology*, ed 9, Philadelphia, 2012, Saunders, Fig 97-7.)



Fig. 188.5 Úlcera aftosa detectada en la lengua de un paciente con síndrome de hiper-IgD. (Por cortesía del Dr. K. Antila, North Carelian Central Hospital, Joensuu, Finland; from Simon A, van der Meer JWM, Drenth JPH: *Familial autoinflammatory syndromes*. En Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors: *Kelley's textbook of rheumatology*, ed 9, Philadelphia, 2012, Saunders, Fig 97-8.)

e isoprenoides. Los pacientes con mutaciones asociadas a SHID tienen una actividad enzimática MK muy reducida, pero no ausente. Los pacientes con SHID generalmente tienen niveles de colesterol sérico bajos-normales, pero la deficiencia de isoprenoides puede causar un aumento en la producción de IL-1 β por la activación aberrante de la pequeña guanosina trifosfatasa Rac1. El aumento de la temperatura puede exacerbar aún más este proceso mediante una inhibición más completa de la actividad de MK, lo que lleva a un posible bucle de retroalimentación positiva.

El diagnóstico de SHID puede confirmarse ya sea por 2 mutaciones en MVK (aproximadamente el 10% de los pacientes con enfermedad aparentemente típica tienen solo una única mutación identificable) o por niveles elevados de mevalonato en la orina durante los ataques agudos. Las mutaciones asociadas a SHID se distribuyen por toda la proteína MK, pero las 2 mutaciones más comunes son la sustitución de valina por isoleucina en el residuo 377 (V377I), una variante que es bastante común en la población holandesa, y la sustitución de isoleucina por treonina en el residuo 268 (I268T). La elevación en los niveles de IgD en suero no está presente de forma universal, especialmente en niños pequeños; los niveles de IgA también pueden ser elevados. Por el contrario, los niveles séricos de IgD pueden aumentar en otros trastornos autoinflamatorios, así como en algunas infecciones crónicas. Durante los ataques, con frecuencia están presentes leucocitosis y niveles séricos aumentados de reactantes de fase aguda y citocinas proinflamatorias. La tabla 188.7 enumera los criterios de diagnóstico para SHID.

Los tratamientos estándar para el SHID están evolucionando. Muy pocos pacientes responden a la colchicina y la enfermedad más leve puede responder a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los corticoides tienen una utilidad limitada. Pequeños ensayos con etanercept y anakinra intermitente o diaria en el SHID han resultado prometedores.

Tabla 188.7

Indicadores diagnósticos del síndrome de hiper-IgD

EN EL MOMENTO DE LOS ATAQUES

1. Velocidad de sedimentación globular elevada y leucocitosis
2. Inicio repentino de fiebre ($\geq 38.5^\circ\text{C}$)
3. Ataques recurrentes
4. Linfadenopatía (especialmente cervical)
5. Afectación abdominal (p. ej., vómitos, diarrea, dolor)
6. Manifestaciones cutáneas (p. ej., Máculas y pápulas eritematosas)
7. Artralgias y artritis
8. Esplenomegalia

PRESENTE DE FORMA CONSTANTE

1. IgD elevada (por encima del límite superior de lo normal) medida en 2 ocasiones con al menos 1 mes de separación*
2. IgA elevada ($\geq 2.6 \text{ g/l}$)

CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS

1. Mutaciones en el gen de la mevalonato cinasa
2. Disminución de la actividad de la enzima mevalonato cinasa

*Las concentraciones séricas extremadamente altas de IgD son características pero no obligatorias.

De Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors: *Kelly & Firestein's textbook of rheumatology*, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier (Table 97-4, p 1674).

Síndrome periódico asociado al receptor para el factor de necrosis tumoral

El SPARF se caracteriza por fiebres recurrentes e inflamación localizada y se hereda de forma autosómica dominante. El SPARF tiene varias características clínicas e inmunológicas especiales. El SPARF se observó por primera vez en pacientes de origen irlandés y se denominó fiebre hiberniana familiar para diferenciarla de la FMF, pero la nomenclatura actual se propuso cuando se descubrieron mutaciones en TNFRSF1A no solo en la familia irlandesa original sino en familias con varios orígenes étnicos. TNFRSF1A codifica el receptor de 55 kDa (denominado p55, TNFR1, o CD120a) para el TNF que se expresa ampliamente en varios tipos de células. Un segundo receptor de 75 kDa está restringido en gran medida a los leucocitos.

Los pacientes con SPARF suelen debutar en la primera década de la vida con reactivaciones que se dan con una frecuencia variable, pero la duración es a menudo bastante mayor que la de las reactivaciones de la FMF o del SHID. Los episodios febriles del SPARF duran al menos 3 días y pueden persistir durante semanas. Puede haber una afectación pleural o peritoneal. A veces los pacientes acuden con signos de abdomen agudo; en la exploración tales pacientes tienen una *peritonitis estéril*, a veces con adherencias por episodios previos. Los pacientes también pueden tener náuseas y con frecuencia refieren estremimiento al comienzo de la crisis, que progresa a diarrea a la conclusión. Los signos oculares son el edema periorbitario y la conjuntivitis. Los pacientes con SPARF también pueden experimentar mialgias intensas y en las pruebas de imagen los grupos musculares pueden tener zonas de edema. Pueden observarse varios exantemas en los pacientes con SPARF, pero el más frecuente es el exantema maculoso eritematoso, que en la biopsia contiene infiltrados superficiales y perivasculares profundos de células mononucleares. Los pacientes refieren a menudo que el exantema migra en sentido distal por una extremidad durante su curso con una mialgia subyacente y que puede parecer una celulitis. Otros exantemas son las placas anulares eritematosas, así como el exantema serpiginoso (fig. 188.6). Aproximadamente el 10-15% de los pacientes con SPARF pueden sufrir amiloidosis AA; la presencia de mutaciones de la cisteína y el antecedente familiar son factores de riesgo de esta complicación. Si no aparece la amiloidosis, los pacientes con SPARF tienen una esperanza de vida normal. La tabla 188.8 enumera los criterios diagnósticos.

Casi todas las mutaciones asociadas a SPARF se encuentran en el dominio extracelular de la proteína TNFR1, y aproximadamente un tercio implica la sustitución de otro aminoácido por un residuo de cisteína altamente conservado, lo que altera los enlaces disulfuro y conduce al plegamiento incorrecto de proteínas. Se ha demostrado que varias otras mutaciones sin sentido que no implican residuos de cisteína tienen un efecto similar en el plegamiento de la proteína TNFR1. El TNFR1 mal plegado se agrega intracellularmente y conduce a la señalización a través de proteínas cinasas activadas por mitógeno o factor nuclear (NF- κ B), lo que resulta en la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-1 β y TNF α .

La sustitución de glutamina por arginina en el residuo 92 (R92Q) y la sustitución de leucina por prolina en el residuo 46 (P46L) se observan en $> 1\%$



Fig. 188.6 Manifestaciones cutáneas del síndrome periódico asociado al receptor para el factor de necrosis tumoral. **A**, Flanco derecho de un paciente con la mutación T50M. **B**, Exantema serpiginoso que afecta a la cara, el cuello, el tórax y las extremidades superiores de un niño con una mutación C30S. **C**, Placas eritematosas maculosas con costras en la superficie flexora del brazo derecho de un paciente con la mutación T50M. (De Hull KM, Drewe, Aksentijevich I, et al: *The TNF receptor-associated periodic syndrome [TRAPS]: emerging concepts of an autoinflammatory syndrome*, Medicine (Baltimore) 81:349-368, 2002.)

Tabla 188.8 Indicadores diagnósticos del síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (SPARF)

1. Episodios recurrentes de síntomas inflamatorios que abarcan >6 meses de duración (varios síntomas generalmente ocurren de forma simultánea)
 - a. Fiebre
 - b. Dolor abdominal
 - c. Mialgia (migratoria)
 - d. Exantema (exantema macular eritematoso ocurre con mialgia)
 - e. Conjuntivitis o edema periorbitario
 - f. Dolor de pecho
 - g. Artralgia o sinovitis monoarticular
2. Los episodios duran >5 días de promedio (aunque es variable)
3. Responde a los glucocorticoides pero no a la colchicina
4. Afecta a los miembros de la familia en un patrón autosómico dominante (aunque puede no estar siempre presente)
5. Cualquier etnia puede verse afectada

De Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, et al: *The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder*, Medicine (Baltimore) 81:349-368, 2002.

Síndromes con fiebre periódica asociados a la criopirina

El SPAC constituye un espectro de trastornos clínicos que incluye el SAFF, el SMW y la EIMCN. Aunque se han definido 3 diagnósticos clínicos distintos, hay que subrayar que las **criopirinopatías** son en realidad un espectro continuo de la gravedad de la enfermedad. Este espectro de enfermedades se debe a mutaciones en *NLRP3* (antes llamado *CIAS1*), que codifica una proteína denominada **criopirina**. Se han enumerado >100 mutaciones de *NLRP3* asociadas a enfermedad en la base de datos en línea *Infevers*. Los avances en la secuenciación de la siguiente generación han permitido también la identificación de sujetos sintomáticos con mosaicismo somático respecto a *NLRP3*.

NLRP3 es una proteína con un dominio PIRINA que se expresa mucho en las células mielocíticas y en menor grado en otros tejidos. Es una parte del complejo macromolecular denominado *inflamasoma NLRP3* que activa a la pro-IL-1 β para pasar a su forma madura en respuesta a varios patrones moleculares asociados al peligro y a microorganismos patógenos. Los pacientes con criopirinopatías tienen *mutaciones con ganancia de función* en *NLRP3* que dan lugar a una activación constitutiva o fácil de desencadenar del inflamasoma *NLRP3*.

Las criopirinopatías se caracterizan por fiebre recurrente y un exantema urticarial que aparece pronto en la lactancia (fig. 188.7). El estudio histopatológico revela un infiltrado neutrofílico perivascular sin los mastocitos ni la desgranulación mastocítica que se observan en la verdadera urticaria. En los pacientes con SAFF, las crisis febres empiezan generalmente 1-3 horas después de una exposición generalizada al frío. Los pacientes con SAFF también experimentan poliartralgias en las manos, las rodillas y los tobillos, y puede aparecer también una conjuntivitis durante las crisis. Los episodios de SAFF son autolimitados y suelen resolverse en menos de 24 horas. Pocas veces aparece una amiloidosis AA en el SAFF. La tabla 188.9 enumera los criterios diagnósticos de SAFF.

Al contrario que el SAFF, los episodios febres de SMW no son inducidos por el frío, aunque se caracterizan por el mismo exantema urticarial observado en el SAFF (fig. 188.8). Muchos pacientes con SMW sufren también una hipoacusia neurosensitiva progresiva y, si no se trata, aproximadamente el 30% de los pacientes con SMW sufren una amiloidosis AA. Los pacientes con EIMCN debutan en el período neonatal con un exantema urticarial difuso, fiebres diarias y características dismórficas (fig. 188.9). Pueden aparecer deformidades articulares significativas, en particular en las rodillas, debido a crecimientos óseos de las epífisis de los huesos largos (fig. 188.10). Los pacientes con EIMCN también sufren una meningitis aséptica crónica que



Fig. 188.7 Exantema similar a la urticaria. Manifestaciones clínicas inflamatorias y daño orgánico en las enfermedades mediadas por la IL-1, en la enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (EIMCN), que es la forma más grave de síndrome periódico asociado a la criopirina (SPAC), y en la deficiencia de antagonista del receptor para la interleucina 1 (DARL). Este exantema no es realmente urticarial, y ocurre por la infiltración neutrofílica en la piel. (De Jesus AA, Goldbach-Mansky R: IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes, Annu Rev Med 65:223-244, 2014, Fig 2.)



Fig. 188.8 Erupción cutánea similar a la urticaria en un paciente con el síndrome de Muckle-Wells. (Por cortesía del Dr. D. L. Kastner, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland; de Simon A, van der Meer JWM, Drenth JPH: Familial autoinflammatory syndromes. En Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editores: Kelley's textbook of rheumatology, ed 9, Philadelphia, 2012, Saunders, Fig 97-14.)



Fig. 188.9 Niña de 3 años con EIMCN/CANIC. Obsérvense las manos muy deformadas, el exantema, la prominencia frontal y la cabeza grande. (De Padeh S: Periodic fever syndromes, Pediatr Clin North Am 52:577-560, 2005.)

lleva a un aumento de la presión intracranal, edema de papila, alteraciones visuales, hipacusia neurosensitiva progresiva e incapacidad intelectual (fig. 188.11).

El tratamiento dirigido con anakinra, un antagonista recombinante del RIL-1, ha cambiado la vida de los pacientes con EIMCN, no solo en el control de la fiebre y el exantema, sino también en la prevención de la lesión del órgano final. La anakinra, el rilonocet y el canakinumab, son eficaces en el SAFF y el SMW, y la U.S. Food and Drug Administration (FDA) los ha aprobado en ambos trastornos. El bloqueo intensivo de la IL-1 ha atenuado la amiloidosis en las criopirinopatías.

OTRAS ENFERMEDADES

AUTOINFLAMATORIAS MENDELIANAS

Síndrome de artritis piógena con pioderma gangrenoso y acné

El síndrome APPA es un trastorno autosómico dominante infrecuente causado por mutaciones en *PSTPIP1*, un gen que codifica la proteína citoesquelética que interacciona con la fosfatasa de la prolina, la serina y la treonina (PSTPIP). La proteína PSTPIP1 interactúa con varias moléculas

con importancia inmunitaria, como la CD2, la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP) y la pirina. Las mutaciones de *PSTPIP1* asociadas al APPA aumentan mucho su afinidad por la pirina y la producción de IL-1 β .

Las manifestaciones clínicas del síndrome APPA comienzan al principio de la infancia con episodios recurrentes de artritis piógena estéril que conducen a erosiones y destrucción articular, y que parecen desarrollarse de forma espontánea o después de un traumatismo leve. La fiebre no es una característica dominante. Las manifestaciones cutáneas tienden a aparecer en la adolescencia, momento en el que los pacientes tienden a sufrir un acné quístico acentuado. Además, los pacientes con APPA suelen presentar

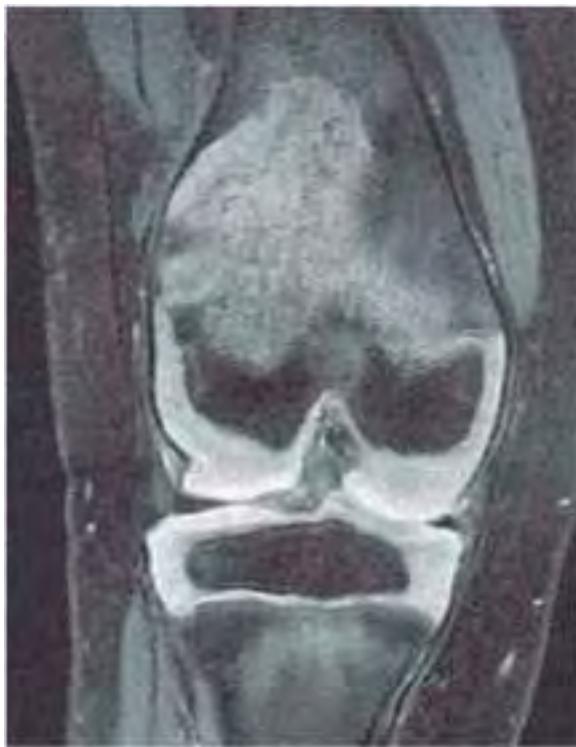


Fig. 188.10 Crecimiento metafisario acentuado. Manifestaciones clínicas inflamatorias y daño orgánico en las enfermedades mediadas por la IL-1, en la EIMCN, que es la forma grave de SPAC, y en la DARI. (De Jesus AA, Goldbach-Mansky R: IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes, Annu Rev Med 65:223-244, 2014, Fig 2.)



Fig. 188.12 Lesiones de pioderma gangrenoso en un paciente con síndrome APPA y la mutación A230T en *PSTPIP1*. Obsérvese la cicatrización difusa indicativa de lesiones previas en la parte superior de la espalda.



Fig. 188.13 Exantema pustuloso. Manifestaciones clínicas inflamatorias y lesión orgánica en las enfermedades mediadas por la IL-1, en la EIMCN (forma grave de SPAC) y en la DARI. (De Jesus AA, Goldbach-Mansky R: IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes, Annu Rev Med 65:223-244, 2014, Fig 2.)

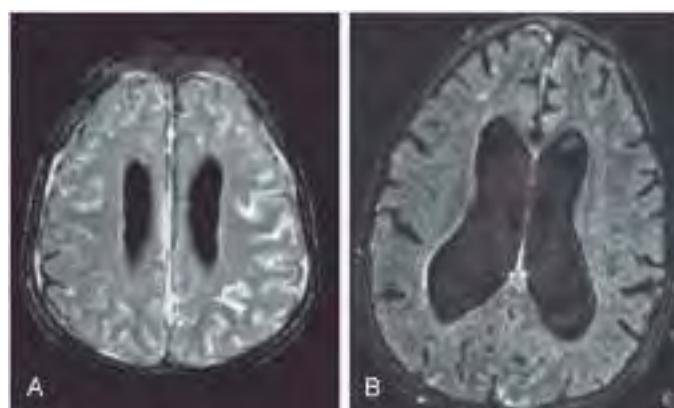


Fig. 188.11 A, Realce leptomenígeo; B, hidrocefalia y atrofia cerebral. Manifestaciones clínicas inflamatorias y daño orgánico en las enfermedades mediadas por la IL-1, en la EIMCN (forma grave de SPAC) y en DARI. (De Jesus AA, Goldbach-Mansky R: IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes, Annu Rev Med 65:223-244, 2014, Fig 2.)

en la enfermedad cutánea. Hay que tener cuidado al prescribir sulfamidas, porque algunos pacientes con APPA presentan pancitopenia.

Deficiencia del antagonista del receptor para la interleucina-1

La DARI es una enfermedad autoinflamatoria autosómica recesiva que es distinta de las criopirinopatías. La DARI se presenta típicamente en el período neonatal con inflamación sistémica y una pustulosis neutrofílica, una osteomielitis multifocal estéril, un ensanchamiento de los extremos anteriores de las costillas, una periostitis y una osteopenia (figs. 188.13 y 188.14). Aunque la fiebre no es una manifestación destacada, los pacientes tienen una elevación llamativa de los reactantes de fase aguda. Puede darse fallo multiorgánico y fibrosis pulmonar intersticial y puede ser fatal.

La DARI es causada por mutaciones de pérdida de función en IL1RN, que codifica el antagonista de IL-1R. Debido a la falta de actividad antagonista, las células son hiperreactivas a la estimulación con IL-1 β . Se han probado numerosos tratamientos para DARI, incluidos AINE, glucocorticoides, inmunoglobulina intravenosa (IGIV), metotrexato, ciclosporina y etanercept. Sin embargo, *anakinra* es el tratamiento de elección, esencialmente

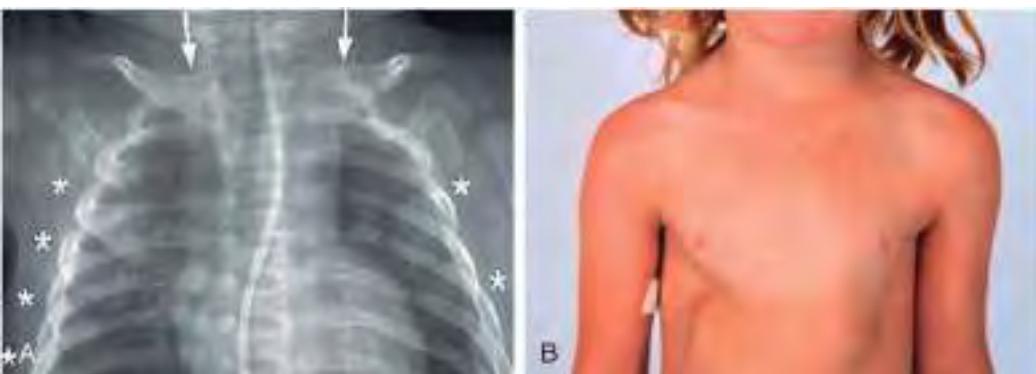


Fig. 188.14 A, Ensanchamiento de múltiples costillas (*) y de las clavículas (flechas) en la osteomielitis DARI; B, deformidad torácica. Manifestaciones clínicas inflamatorias y daño orgánico en las enfermedades mediadas por la IL-1, en la EIMCN (forma grave de los SPAC) y en la DARI. (De Jesus AA, Goldbach-Mansky R: L-1 blockade in autoinflammatory syndromes, Annu Rev Med 65:223-244, 2014, Fig 2.)

reemplazando la proteína perdida y dando como resultado una respuesta clínica rápida. Anakinra se dosifica diariamente, con la dosis ajustada para lograr una PCR normal. Ahora hay agentes anti-IL-1 de acción más prolongada, canakinumab y rilonacept, que son efectivos y requieren una dosificación menos frecuente que la anakinra.

Síndrome de Blau

El síndrome de Blau es un trastorno autosómico dominante infrecuente, que se manifiesta en forma de artritis granulomatosa, uveítis y exantema de comienzo temprano (<5 años). La artritis puede afectar a los tobillos y las muñecas, y puede dar lugar a contracturas en flexión de los dedos de las manos y de los pies (camptodactilia). La **sarcoidosis de comienzo temprano** se presenta con un cuadro clínico similar, a veces con afectación visceral, y ambos trastornos se deben a mutaciones en el dominio de reclutamiento de caspasa 15 (CARD15), también conocido como proteína 2 de dominio de oligomerización ligador de nucleótidos (NOD2). NOD2 es un detector intracelular de productos bacterianos en las CD, las células mielomonocíticas y las células de Paneth. Las mutaciones en el dominio de oligomerización NACHT de esta proteína producen un síndrome de Blau/sarcoidosis de comienzo temprano, mientras que las variantes que afectan sobre todo al dominio de repetición rico en leucina se asocian a la predisposición a la **enfermedad de Crohn**. Los corticoides han sido la piedra angular del tratamiento del síndrome de Blau. Se han publicados varios casos clínicos con los efectos beneficiosos de los inhibidores del TNF α en el síndrome de Blau.

Autoinflamación con deficiencia de anticuerpos asociada a la fosfolipasa C γ 2 y alteración de la regulación inmunitaria

La ADAAFARI es un trastorno autosómico dominante caracterizado por lesiones cutáneas ampollosas recurrentes, bronquiolitis, artralgias, inflamación ocular, enterocolitis, ausencia de autoanticuerpos e inmunodeficiencia leve. El exantema es la primera manifestación de ADAAFARI, que se describe como un exantema similar a la epidermolisis ampollosa de cuerpo completo. Con el tiempo, esta erupción cambia a placas recurrentes y lesiones vesiculopustulares que se desencadenan por el calor y la luz solar. La colitis también se presenta en la infancia antes de los 5 años. Las manifestaciones oculares comienzan antes de la edad de 1 año e incluyen ulceraciones y erosiones corneales, así como cataratas. Las manifestaciones inmunitarias incluyen una notable disminución de linfocitos B de memoria, lo que provoca niveles bajos de IgM e IgA.

Los pacientes con ADAAFARI muestran una mutación sin sentido de ganancia de función en la región autoinhibitoria de fosfolipasa C γ 2 (PLC γ 2), lo que lleva a una mayor actividad de mediadores posteriores y la estimulación de linfocitos. A pesar de la señalización aumentada, las poblaciones resultantes de células inmunes tienen una función deficiente. Curiosamente, una mutación diferente en el complejo PLC γ 2 conduce a un síndrome conocido como **deficiencia de anticuerpos asociada a PLC γ 2 y de la regulación inmunitaria (DAAFARI)**, caracterizado por urticaria inducida por frío, hipogammaglobulinemia que produce susceptibilidad a la infección.

Debido al bajo número de pacientes afectados descritos, no existen regímenes de tratamiento acordados para ADAAFARI. Los pacientes han sido tratados con AINE y los corticoides pueden ser efectivos, pero los efectos

secundarios limitan su uso a largo plazo. Los inhibidores de TNF α y los inhibidores de IL-1 se han utilizado con cierto éxito.

Deficiencia de adenosina desaminasa 2

La DADA2 es un trastorno autoinflamatorio causado por mutaciones con pérdida de función en CECRL, que codifica la DADA2. DADA2 se presenta con fiebres recurrentes y un espectro de manifestaciones vasculares que incluye la lividez en racimo, los accidentes cerebrovasculares isquémicos de comienzo temprano y las vasculitis sistémicas de vasos laterales medios similar a la **poliarteritis nodosa**. Los accidentes cerebrovasculares lacunares, que generalmente afectan los núcleos cerebrales profundos y el tronco encefálico, suceden antes de los 5 años y generalmente ocurren durante episodios inflamatorios. El exantema livedoide también es una característica destacada durante los episodios inflamatorios, y las biopsias demuestran un predominio de neutrófilos y macrófagos, así como vasculitis en vasos de tamaño mediano. Los reactantes de fase aguda son típicamente elevados. Otras características incluyen afectación oftalmológica, diversos grados de linfopenia, hipogammaglobulinemia (generalmente IgM), hepatosplenomegalia, hipertensión portal y neutropenia. Los pacientes pueden cumplir los criterios de poliarteritis nodosa y pueden presentar necrosis de los dedos y fenómeno de Raynaud.

La ADA2 es producida principalmente por monocitos y macrófagos, se encuentra en el plasma y parece actuar como un factor de crecimiento y diferenciación para un subconjunto de macrófagos inflamatorios. Se han probado numerosos antiinflamatorios en pacientes con DAD2, incluidos glucocorticoides y ciclofosfamida. Los inhibidores de TNF α (etanercept o adalimumab) son la base del tratamiento, y ciertos informes han demostrado un beneficio de la anakinra. Los macrófagos y los monocitos son las principales fuentes de ADA2, lo que aumenta la posibilidad de lograr una cura permanente mediante el trasplante de médula ósea.

Anemia sideroblástica con inmunodeficiencia, fiebre y retraso en el desarrollo

El SIFD es un síndrome caracterizado por inflamación sistémica, fiebre, enteritis y anemia sideroblástica y causado por mutaciones bialélicas en TRNT1. El SIFD se presenta en la infancia con fiebre, marcadores inflamatorios elevados, gastroenteritis y anemia. Las biopsias de médula ósea demuestran sideroblastos anillados. Otras características incluyen hipogammaglobulinemia, linfopenia de células B, retraso del desarrollo y degeneración variable del desarrollo neurológico, convulsiones y pérdida auditiva neurosensorial. La imagen cerebral muestra atrofia cerebelosa, retraso en la mielinización de la sustancia blanca y disminución de la perfusión. Otras características clínicas aisladas incluyen nefrocalcinosis, aminoaciduria, piel ictiótica, cardiomiopatía y retinitis pigmentosa. La TRNT1 es una ARN polimerasa necesaria para la maduración de los ARN de transferencia citosólicos y mitocondriales, mediante la adición de 2 citosinas y 1 adenosa a los extremos del ARNt.

El tratamiento sintomático con transfusiones de sangre regulares y terapia de reemplazo de inmunoglobulina es la base del tratamiento del SIFD. La sobrecarga de hierro por las transfusiones a menudo requiere terapia con quelantes. La anakinra alivió los episodios febriles en un paciente, pero no afectó a las otras manifestaciones clínicas. Los pacientes con SIFD tienen una alta tasa de mortalidad. Un paciente se sometió a un trasplante de médula

ósea hematopoyética a los 9 meses de edad, lo que resultó en la corrección de las anomalías hematológicas e inmunológicas.

Deficiencia de antagonista del receptor de interleucina-36 (DITRA)

La DITRA se caracteriza por episodios de exantema pustuloso eritematoso difuso (psoriasis pustulosa generalizada), fiebres, malestar general e inflamación sistémica. Los ataques pueden ser provocados por eventos como infecciones, el embarazo o la menstruación o pueden ocurrir al azar. Se ha determinado que la etiología genética subyacente son mutaciones autosómicas recesivas en el gen *IL36RN*, que codifica para un antagonista del IL-36R. La IL-36 está relacionada y actúa de manera similar al antagonista del IL-1R, evitando la producción de citocinas inflamatorias como la IL-8. Curiosamente, el exantema de DITRA es similar al exantema de DARI (deficiencia de IL-1R; ver anteriormente), pero la DITRA está limitada en gran medida en la piel. La DITRA ha sido tratada con varias modalidades, incluyendo análogos de vitamina A, ciclosporina, metotrexato e inhibidores de TNF α . El uso de anakinra se ha descrito en casos y produce alivio de los síntomas.

Síndrome autoinflamatorio familiar por frío tipo 2

Las mutaciones en *NLRP12* conducen a un síndrome de fiebre periódica caracterizado por fiebres $>40^{\circ}\text{C}$, artralgias y mialgias que duran de 2 a 10 días. Este trastorno se llama SAFF2 porque estos episodios pueden ser precipitados por el frío. Los hallazgos clínicos pueden incluir un exantema similar a la urticaria, dolor abdominal y vómitos, úlceras aftosas y linfadenopatía. Al igual que con el SMW, se ha descrito hipoacusia neurosensorial y neuritis óptica. NALP12 es un miembro de la familia de proteínas CATERPILLAR, que son importantes en la inmunidad innata. Similar a los receptores *Toll-like* (TLR), que actúan para reconocer los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), NLRP12 también detecta los PAMP y puede conducir a la activación del inflamasoma y la generación de IL-1 β . El tratamiento de las mutaciones de *NALP12* fue difícil hasta la llegada de los agentes anti-IL-1 (p. ej., anakinra), que son el tratamiento de elección en SAFF2 y dan como resultado la resolución notable de los síntomas. La colchicina puede ser parcialmente efectiva, y los glucocorticoides sistémicos pueden reducir la duración de los ataques.

Autoinflamación con enterocolitis

Se ha descrito un trastorno causado por mutaciones en *NLRCA4* con enterocolitis de inicio neonatal, fiebre y episodios autoinflamatorios. Los marcadores inflamatorios suelen estar elevados, incluidos la PCR y la ferritina. El síndrome de activación de macrófagos, caracterizado por pancitopenia, hipertrigliceridemia y coagulopatías, es común durante los brotes agudos, que pueden precipitarse por el estrés emocional y físico. Las mialgias recurrentes con episodios febres a menudo también ocurren. Este trastorno es causado por mutaciones sin sentido con aumento de función en el receptor C4 similar a NOD (*NLRCA4*), que normalmente ayuda en la activación del inflamasoma. La proteína resultante conduce a la producción de IL-1. La base del tratamiento son los agentes anti-IL-1 como anakinra, canakinumab y rilonacept. Antes de su diagnóstico, los pacientes con mutaciones *NLRCA4* habían sido tratados con colchicina y glucocorticoides orales, con un éxito variable.

Síndrome de Majeed

El síndrome de Majeed es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen *LPIN2* (v. tabla 188.4). La manifestación clínica del síndrome de Majeed comienza en la infancia con fiebres recurrentes, osteomielitis estéril, anemia diseritropoyética congénita (ADC), dermatosis neutrofílica, retraso del crecimiento y hepatomegalia. El tratamiento del síndrome de Majeed incluye AINE, corticosteroides y antagonista de IL-1R. Se desconoce cómo las mutaciones en *LPIN2* conducen a un trastorno autoinflamatorio.

Interferonopatías

Los IFN tipo 1 (IFN- α e IFN- β) son la primera línea de defensa contra las infecciones virales y son producidos por varios tipos de células. Durante las infecciones virales, el virus elabora una variedad de productos, que incluyen ARNm, ARNbc y ADN que contiene CpG, y son reconocidos por sensores intracelulares. Estos sensores inducen la producción de IFN tipo 1 que activa los receptores de IFN y activa los genes que responden a IFN para ayudar a controlar la propagación del virus hasta que el sistema inmunitario adaptativo pueda activarse para eliminar el virus. La activación inadecuada de estas vías conduce a la producción de IFN e interferonopatías.

Dermatosis neutrofílica crónica atípica con lipodistrofia y temperatura elevada

El síndrome de DN CALTE, también conocido como síndrome autoinflamatorio asociado al proteasoma (SAAP) o síndrome de contracturas articulares, atrofia muscular, lipodistrofia inducida por paniculitis (JMP), es una enfermedad autosómica recesiva. Los pacientes presentan al inicio de la vida fiebres recurrentes e inflamación sistémica; afectación de la piel, que incluye eritema anular, paniculitis similar al eritema nodoso, o dermatosis neutrofílica; pequeñas contracturas articulares; lipodistrofia; atrofia muscular o miositis; hinchaón de los párpados violáceos, y anemia. La conjuntivitis, la meningitis aséptica y la organomegalia son comunes. Los reactantes de fase aguda y el recuento de plaquetas están elevados. Puede darse autoinmunidad, incluida la anemia hemolítica Coombs positiva y el hipotiroidismo. La inteligencia y el desarrollo generalmente se salvan, aunque se han informado retrasos leves en el desarrollo. La DN CALTE es causada por mutaciones de pérdida de función en *PSMB8*, el gen que codifica la subunidad β 5i del proteasoma. Los proteasomas son importantes en la degradación de las proteínas ubiqüinadas para garantizar una homeostasis proteica adecuada, y los defectos en los proteasomas provocan estrés celular y liberación de citocinas inflamatorias, incluidos los IFN tipo 1.

No existe un tratamiento establecido para DN CALTE, aunque se han intentado múltiples modalidades de tratamiento, que incluyen colchicina, dapsona, ciclosporina, infliximab y etanercept, todo con un éxito mínimo. Los glucocorticoides y el metotrexato han proporcionado una ligera mejoría en los síntomas. Anakinra no ha tenido éxito, mientras que los agentes bloqueantes de IL-6 han mostrado algún beneficio. Dado que los receptores de IFN utilizan la vía JAK/STAT para señalizar, los inhibidores de JAK (tofacitinib, ruxolitinib y baricitinib) son prometedores.

Vasculopatía asociada a STING con inicio en la infancia

La VASI es un trastorno raro que se presenta en la infancia. Está causada por mutaciones en el gen *TMEM173*, que codifica el estimulador de genes de IFN (STING). La inflamación sistémica es una manifestación temprana, con fiebre y marcadores inflamatorios elevados. La afectación de la piel incluye un exantema neutrofílico, así como lesiones violáceas de los dedos de manos y pies, nariz, mejillas y orejas. Estas lesiones empeoran con el tiempo y pueden volverse necróticas con oclusión vascular. La histología de las lesiones revela inflamación dérmica con vasculitis leucocitoclástica y angiopatía microtrombótica. Dado que STING también se expresa en el epitelio pulmonar, los pacientes con VASI también desarrollaron complicaciones pulmonares, que incluyen adenopatías paratraqueales, enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis.

STING es una proteína adaptadora de la maquinaria de detección de ADN intracelular y media la producción de IFN- β . El IFN- β luego señaliza a través del receptor de IFN activando la ruta de señalización JAK/STAT y los genes que responden a IFN posteriores, incluidos IL-6 y TNF α . Las mutaciones en STING que causan VASI son mutaciones de ganancia de función de novo, que activan la producción espontánea de IFN- β .

Las opciones de tratamiento para pacientes con VASI son limitadas en este momento, aunque los datos recientes con inhibidores de JAK (tofacitinib, ruxolitinib y baricitinib) han demostrado ser prometedores para bloquear la señalización del receptor de IFN- β y la activación de los genes de respuesta a IFN.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS CON MECANISMOS GÉNICOS COMPLEJOS Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis

La FPEAFA es el síndrome con fiebre recurrente más frecuente en los niños. Se presenta habitualmente entre los 2 y los 5 años de edad con episodios recurrentes de fiebre, malestar, amigdalitis de aspecto exudativo con cultivos faríngeos negativos, linfadenopatía cervical, aftas orales y, con menor frecuencia, cefalea, dolor abdominal y artralgias. Los episodios duran 4-6 días, independientemente del tratamiento antipirético o antibiótico, y ocurren a menudo con una regularidad de reloj en ciclos de 3-6 semanas. Los hallazgos durante los episodios pueden incluir una hepatosplenomegalia leve, una leucocitosis leve y un aumento de los reactantes de fase aguda. Tanto la frecuencia como la intensidad de los episodios disminuyen con el aumento de la edad. La etiología y la patogenia de la FPEAFA siguen sin conocerse.

La mayoría de los pacientes muestran una respuesta llamativa a una sola dosis oral de prednisona (0,6-2 mg/kg), aunque este método no impide la recurrencia y puede en realidad acortar el intervalo entre las crisis. La

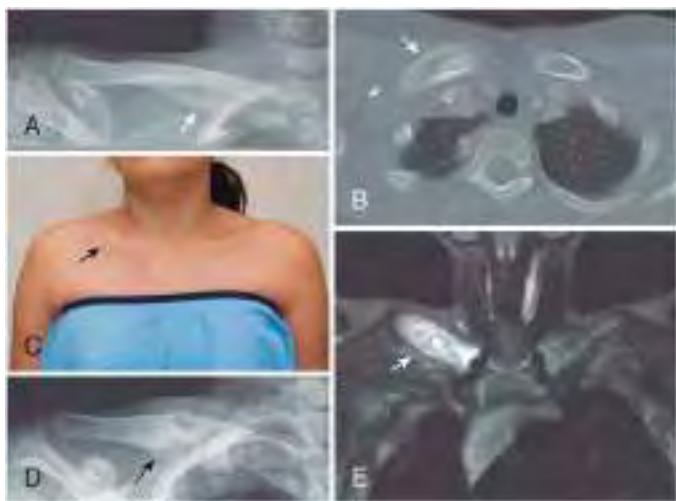


Fig. 188.15 Afectación clavicular en osteomielitis crónica recurrente multifocal. Mujer adolescente con afectación clavicular unilateral. **A**, La radiografía simple de la clavícula derecha en la presentación revela un ensanchamiento de los dos tercios mediales, con reacción periótica asociada. **B**, La TC correspondiente de la clavícula derecha demuestra la expansión de la clavícula medial con áreas de esclerosis aumentada acompañadas de una reacción periótica circundante (flecha). **C**, Brote de la enfermedad 18 meses después que muestra un mayor agrandamiento clavicular (foto clínica). **D**, La radiografía simple de la clavícula derecha en ese momento muestra un marcado intervalo de esclerosis y engrosamiento. **E**, La RM al mismo tiempo muestra una mayor intensidad de señal en las imágenes potenciadas con contraste en T1 con supresión de grasa de la clavícula medial derecha, compatibles con la inflamación continua. (Imagenes por cortesía de Dr. Paul Babyn, University of Saskatchewan and Saskatchewan Health Authority, Saskatchewan, Canada.)

cimetidina en 20-40 mg/kg/día evita las recurrencias en aproximadamente un tercio de los casos. Pequeñas series han demostrado que la anakinra puede ser efectiva durante un brote, pero debido a que los corticoides son efectivos, este puede no ser un enfoque coste-efectivo. La colchicina puede extender el tiempo entre brotes. Se ha publicado la resolución completa después de la amigdalectomía, aunque el manejo médico debe ser el primer objetivo.

Osteomielitis multifocal recurrente crónica

La OMRC es una forma de enfermedad ósea inflamatoria que se observa sobre todo en los niños (v. tabla 188.4). Desde el punto de vista histológico y radiográfico, la OMRC es prácticamente indistinguible de la osteomielitis infecciosa (fig. 188.15). Los pacientes suelen presentarse con dolor óseo y pueden tener además fiebre, tumefacción de partes blandas y aumento de los reactantes de fase aguda. Los cultivos son estériles. Los huesos típicamente afectados incluyen el fémur distal, la tibia proximal o el peroné, la columna vertebral y la pelvis. Pueden darse lesiones metafisarias y epifisarias; puede desarrollarse el cierre prematuro de la fosa. Los huesos menos frecuentemente involucrados incluyen la clavícula y la mandíbula. El diagnóstico diferencial incluye osteomielitis infecciosa, histiocitosis y neoplasias (neuroblastoma, linfoma, leucemia, sarcoma de Ewing). **SAPHO** (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis) puede ser equivalente a OMRC en un adulto. La etiología de la OMRC esporádica es desconocida. La OMRC se ve en el síndrome de Majeed asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal y a enfermedades cutáneas inflamatorias como la pustulosis palmoplantar. El primer tratamiento son los AINE. Los tratamientos de segunda línea son los corticoides, los inhibidores del TNF y los bifosfonatos.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 189 Amiloidosis

Karyl S. Barron y Amanda K. Ombrello

La amiloidosis comprende un grupo de enfermedades caracterizadas por un depósito extracelular de proteínas de amiloide fibrosas e insolubles en diferentes tejidos corporales.

ETIOLOGÍA

La amiloidosis es una enfermedad causada por un mal plegado de las proteínas. Estas proteínas mal plegadas infiltran, se agregan y forman fibrillas insolubles que pueden afectar a la función normal de varios órganos vitales.

En la nomenclatura de la amiloidosis se hace una distinción entre la amiloidosis que surge de mutaciones en la *propia proteína fibrilar amiloide* y la amiloidosis asociada a una mutación genética en las proteínas no amiloideas. Estas últimas se denominan **amiloidosis hereditarias**; entre los ejemplos de ellas están mutaciones en los genes de la transtiretina y la apolipoproteína A, ambas infrecuentes en los niños pequeños. Esto contrasta con la **amiloidosis por amiloide A (AA)**, que surge en pacientes con estados inflamatorios crónicos. Se calcula que, en todo el mundo, aproximadamente el 45% de todos los casos de amiloide son amiloidosis AA. En el pasado, las infecciones crónicas como la tuberculosis, el paludismo, la lepra y la osteomielitis crónica eran responsables de la mayoría de los casos de amiloidosis AA. Con el tratamiento eficaz de estas infecciones, se han hecho más frecuentes otras causas de AA. Varias enfermedades reumatólogicas inflamatorias crónicas como la **artritis reumatoide (AR)**, la **artritis idiopática juvenil (AIJ)** y la **espondilitis anquilosante**, así como las enfermedades autoinflamatorias hereditarias, tienen un mayor riesgo de dar lugar a una amiloidosis AA. La amiloidosis AA también se ha asociado a enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis, la fibrosis quística, la enfermedad de Crohn, neoplasias malignas como el mesotelioma y la enfermedad de Hodgkin, el consumo de drogas por vía intravenosa y otras infecciones, como las bronquiectasias y el VIH. Alrededor del 6% de los casos de amiloidosis AA no se asocian a ninguna enfermedad identificada. La **amiloidosis AL** (conocida anteriormente como *amiloidosis idiopática* o *amiloidosis asociada al mieloma*) es sumamente infrecuente en los niños y se da en la mediana edad o en los sujetos mayores.

EPIDEMIOLOGÍA

Solo la amiloidosis AA afecta a los niños en un número apreciable. Los factores que determinan el riesgo de amiloidosis como complicación de la inflamación no están claros, porque muchas personas con enfermedades inflamatorias largas no presentan depósitos tisulares de amiloide, mientras que algunos niños con una enfermedad relativamente reciente pueden producir amiloide. En los países desarrollados, antes del inicio del tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) y agentes biológicos, la AR era la enfermedad inflamatoria más frecuentemente asociada a la amiloidosis AA. Los pacientes que tenían el antecedente de una enfermedad grave mal controlada con manifestaciones extraarticulares eran los que tenían mayor riesgo de sufrir una amiloidosis, y la mediana de tiempo desde los primeros síntomas de su problema reumatólgico hasta el diagnóstico de la amiloidosis era de 212 meses. El efecto completo de los FARME y del tratamiento biológico en la amiloidosis asociada a la AR aún no se ha apreciado completamente, pero los estudios están demostrando una reducción sostenida del número de casos nuevos.

La AIJ es otra enfermedad reumática asociada al desarrollo de la amiloidosis AA, con la mayor prevalencia en los pacientes con AIJ sistémica seguidos de aquellos con una enfermedad poliarticular (v. cap. 180). En la era previa a los FARME y los agentes biológicos, la prevalencia de amiloidosis AA en los pacientes con AIJ era del 1-10%. Se observaba una mayor prevalencia en pacientes del norte de Europa, especialmente pacientes polacos que tenían una prevalencia elevada del 10,6%; se observó una prevalencia menor en Norteamérica. Las razones de esta discrepancia no se entienden del todo, aunque se especula que pueden haber intervenido el sesgo de selección, el trasfondo genético y la tendencia hacia un tratamiento temprano más intensivo en Norteamérica. Se ha observado amiloidosis AA en pacientes con AIJ tan pronto como un año tras el diagnóstico. Similar a la AR, la aparición de nuevos casos de amiloidosis ha disminuido en los últimos 20 años debido al aumento en la eficacia del tratamiento con FARME y biológicos.

Las **enfermedades autoinflamatorias hereditarias** definen un grupo de enfermedades que se caracterizan por crisis de inflamación recurrente sin motivo aparente y sin concentraciones significativas de autoanticuerpos ni de linfocitos T específicos frente a抗原s, que son típicos en los pacientes con enfermedades autoinmunitarias (v. cap. 188). Aunque en apariencia sin motivo, estas crisis las empiezan a menudo el estrés, las vacunaciones o los traumatismos, lo que indica que en su patogenia intervienen de forma importante interacciones entre los genes y el ambiente. Aunque existe alguna variabilidad en las enfermedades autoinflamatorias, entre los hallazgos frecuentes están la fiebre, los exantemas cutáneos, la artritis, la serositis y la afectación ocular. Las crisis inflamatorias se acompañan de unas respuestas intensas de fase aguda (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva) y concentraciones altas de amiloide sérico A (SAA). La amiloidosis AA se asocia a algunas enfermedades autoinflamatorias hereditarias pero no a todas.

La **fiebre mediterránea familiar (FMF)** es la enfermedad autoinflamatoria mendeliana más frecuente y se observa sobre todo en poblaciones armenias, árabes, turcas y sefardíes. La FMF es una enfermedad autosómica recesiva debida a mutaciones del gen *MEFV*, que codifica la proteína pirina/marenostrina. Las mutaciones de *MEFV* que afectan a los aminoácidos M680 y M694 se asocian a una FMF de comienzo temprano, una enfermedad grave y un mayor riesgo de amiloidosis AA. Los pacientes que residen en Armenia, Turquía y los países árabes tienen un mayor riesgo de sufrir una amiloidosis AA que los pacientes con las mismas mutaciones de *MEFV* que viven en Norteamérica. Mientras que uno podría asumir que los pacientes con FMF que presentan ataques frecuentes y graves son los que presentan mayor riesgo para desarrollar amiloidosis AA, esto no siempre es así. Algunos pacientes han presentado una historia de ataques frecuentes y nunca han desarrollado amiloidosis, y otros desarrollan amiloidosis a una edad muy temprana. También existe un subconjunto de pacientes con FMF denominado **fenotipo II**. Estos pacientes presentan amiloidosis AA antes de su primer ataque de FMF. En este grupo la distribución de la mutación común en *MEFV* es similar a la encontrada en los pacientes con FMF con síntomas típicos.

El **síndrome periódico asociado al receptor para el factor de necrosis tumoral (SPART)** se asocia a mutaciones del gen *TNFRSF1A*, que codifica el receptor proteínico para el factor de necrosis tumoral (TNF) de 55 kDa (*TNFR1*). Se calcula que el 14-25% de los pacientes con SPART sufren amiloidosis AA. Los pacientes con mutaciones en *TNFRSF1A* que afectan a las cisteínas tienen el mayor riesgo de sufrir una amiloidosis AA. Se cree que estas cisteínas participan en el ensamblaje de los enlaces disulfuro importantes para el plegado del *TNFR1* y que la ruptura de estos enlaces influye en el plegado de la proteína.

Las mutaciones en el gen *NLRP3* (también conocido como *CIA1*, síndrome autoinflamatorio inducido por el frío 1) causan tres enfermedades clínicas distintas: el **síndrome autoinflamatorio por frío familiar (SAFF)**, el **síndrome de Muckle-Wells (SMW)** y la **enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (EIMIN)** que es también conocida como un **síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico (CANIC)**. Las mutaciones en *NLRP3* se heredan de forma autosómica dominante o aparecen como mutaciones nuevas en pacientes con la enfermedad más grave. Se ha visto que una porción más pequeña de pacientes presentan mutaciones somáticas en *NLRP3*.

El SAFF es generalmente de menor gravedad que las criopirinopatías y pocas veces se asocia a la amiloidosis AA. El SMW debutá con fiebre, mialgias, artralgias, exantema del tipo urticarial y una hipoacusia neurosensitiva progresiva. La amiloidosis AA es bastante frecuente en el SMW y afecta hasta a un tercio de los pacientes. La EIMIN/CANIC es la criopirinopatía más grave. Anteriormente, el 20% de los pacientes morían antes de llegar a la vida adulta, pero con los tratamientos actuales muchos viven más tiempo. Algunos pacientes con EIMIN sufren una amiloidosis AA cuando se hacen ancianos, aunque los casos no son tan frecuentes como los de SMW, posiblemente debido a la vida acortada de estos pacientes.

El **síndrome de hipergammaglobulinemia D (SHGD)** es otra enfermedad autoinflamatoria que se presenta al principio de la infancia con tiritona, fiebre alta, dolor abdominal, linfadenopatía y un exantema ocasional. El SHGD es una enfermedad autosómica recesiva que implica una pérdida de mutaciones de función en el gen *MVK* que codifica la enzima mevalonato-cinasa. Se han identificado mutaciones *MVK* graves que inhiben completamente la actividad de la enzima en pacientes con **aciduria mevalónica**, que presentan fiebres recurrentes, trastornos dismórficos y retrasos en el desarrollo. Las mutaciones asociadas al SHGD son mutaciones con pérdidas de la función más leves. Los marcadores inflamatorios, incluido el SAA, están elevados durante las crisis y pueden permanecer altos en el período intercurrente. La amiloidosis AA es infrecuente en el SHGD, aunque se ha descrito.

Aunque se ve con menos frecuencia que en los síndromes con fiebre periódica hereditarios, el riesgo de amiloidosis AA está bien establecido en los pacientes con enfermedad de Crohn. Se calcula que la amiloidosis AA aparece en aproximadamente el 1% de los pacientes y en hasta el 3% de los pacientes del norte de Europa. Por el contrario, la amiloidosis AA en pacientes con colitis ulcerosa es sumamente inusual, con una prevalencia calculada del 0,07%. Los pacientes tienen una historia prolongada de una enfermedad grave mal controlada; no obstante, existen informes de amiloidosis en pacientes con marcadores inflamatorios bien controlados.

La **amiloidosis hereditaria por transtiretina** es un trastorno autosómico dominante con penetrancia variable e inicio en la segunda o tercera década de vida. Mas de 120 mutaciones únicas o dobles en el gen *TTR* son responsables de la enfermedad. Las manifestaciones incluyen neuropatía (polineuropatía amiloidótica familiar: motora, sensorial, autonómica), cardiomiopatía amiloide familiar, nefropatía y enfermedad ocular.

PATOGENIA

El depósito de fibrillas de amiloide AA es el resultado de un estado inflamatorio prolongado que lleva a un plegado incorrecto de la proteína amiloide AA y a su depósito en los tejidos. La proteína precursora de las fibrillas en la amiloidosis AA es una apolipoproteína llamada *amiloide sérico A (SAA)*. La SAA se expresa por 3 genes diferentes que se localizan en el cromosoma p15.1. SAA1 y SAA2 son dos isoformas que son reactantes de fase aguda sintetizados por el hígado que pueden formar amiloide. La SAA se produce en respuesta a citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL) 1, la IL-6 y el TNF α y puede aumentar más de 1.000 veces durante la inflamación. Se especula con que la SAA es quimiotáctica y participa en el metabolismo lipídico. En apoyo de esta teoría está el hallazgo de que el depósito de amiloide se produce al principio en los órganos que son lugares importantes de metabolismo de lípidos y colesterol como el riñón, el hígado y el bazo. Aproximadamente el 80% de las SAA1 y SAA2 secretadas están unidas a lipoproteínas.

En circunstancias normales, la SAA secretada por el hígado la degradan completamente los macrófagos. La proteína SAA secretada tiene 104 aminoácidos de longitud y se secreta principalmente en una estructura en hélice α . Por razones que no se comprenden del todo, los pacientes con amiloidosis AA tienen un defecto que da lugar a una degradación incompleta y a una acumulación de productos intermedios de la SAA. En estos pacientes, la SAA se transfiere al lisosoma donde se escinde la porción C terminal de la proteína SAA, lo que permite al resto de la proteína plegarse en una configuración en hoja β . El amiloide depositado contiene solo 66-76 aminoácidos comparado con los 104 de la SAA secretada. Estos fragmentos escindidos polimerizan y forman fibrillas que se depositan en el espacio extracelular y se unen a proteoglicanos y otras proteínas como el amiloide sérico P. Estas fibrillas se hacen después resistentes a la proteólisis y se depositan en los tejidos orgánicos.

El desarrollo del amiloide AA puede estar asociado con varios factores de riesgo. El gen que codifica SAA1 tiene polimorfismos que, cuando están presentes, llevan un riesgo 3-7 veces mayor de desarrollar amiloidosis AA. Los pacientes caucásicos con AR, AIJ o enfermedades autoinflamatorias que tienen el genotipo SAA α/α (alfa/alfa) tienen un mayor riesgo de amiloidosis. En ese grupo de pacientes, el alelo SSA1 γ (gamma) se asocia con una disminución del riesgo de amiloidosis. Curiosamente, el riesgo en pacientes japoneses se invierte, con el genotipo SAA α/α asociado con una menor susceptibilidad al desarrollo de amiloidosis, pero el genotipo SAA1 γ lleva un mayor riesgo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la afectación orgánica puede variar, la amiloidosis AA afecta con mayor frecuencia a los riñones; el 90% de los pacientes tienen algún grado de afectación renal. Una proteinuria inexplicada puede ser el signo de presentación en algunos pacientes. Puede producirse un síndrome nefrótico y una insuficiencia renal si el trastorno inflamatorio subyacente no se controla o si se retrasa el diagnóstico. La mediana de supervivencia después del diagnóstico se ha fijado en 133 meses; los pacientes con concentraciones mayores de SAA tienen un riesgo significativamente mayor de muerte que los que tienen concentraciones menores de SAA. Se observa una afectación digestiva en alrededor del 20% de los pacientes y suele manifestarse en forma de diarrea crónica, hemorragia digestiva, dolor abdominal y malabsorción. Cuando se biopsian, los testículos suelen verse afectados (87%). Hallazgos relativamente infrecuentes asociados a la amiloidosis AA son la anemia, el bocio amiloideo, la hepatomegalia, la esplenomegalia, la afectación suprarrenal y la pulmonar. Tejidos como el corazón, la lengua y la piel no suelen verse afectados.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la amiloidosis se establece mediante una biopsia que demuestre las proteínas fibrilares amiloïdes en los tejidos afectados. Los tejidos analizados son el riñón, la mucosa rectal, el tejido gingival y la grasa abdominal. Los depósitos de amiloide están compuestos de material eosinofílico aparentemente homogéneo que se tinge con el Rojo Congo y muestra la «birrefringencia verde manzana» patognomónica en la luz polarizada. El análisis tisular y genético es útil para la amiloidosis por transtiretina.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los pacientes con amiloidosis AA suelen mostrar reactantes de fase aguda elevados y concentraciones altas de inmunoglobulinas. En Estados Unidos, las pruebas específicas de laboratorio no están comercialmente disponibles para la amiloidosis AA, pero en otros países, los niveles de SAA pueden ser monitorizados y usados para ver la respuesta al tratamiento.

TRATAMIENTO

No hay ningún tratamiento establecido para la amiloidosis AA y, por ello, el enfoque principal es el tratamiento intensivo de la enfermedad infecciosa o inflamatoria subyacente, que reduce las concentraciones de la proteína SAA. A medida que se han ido obteniendo nuevos tratamientos para tratar el trastorno subyacente, hay pruebas emergentes que muestran que la incidencia de amiloidosis está disminuyendo. La *colchicina* es eficaz no solo para controlar las crisis de FMF, sino también para evitar la aparición de la amiloidosis asociada a esta. Los niños con FMF que son homocigóticos respecto a M694V mutado en *MEVF* tienen un mayor riesgo de presentar amiloidosis y deben ser vigilados de cerca.

Al contrario que la amiloidosis AA asociada a la FMF, la amiloidosis AA asociada a otras enfermedades autoinflamatorias (como SPART, el síndrome periódico asociado a la criopirina y en pocas ocasiones el SHGD) y enfermedades reumáticas crónicas (AIJ, AR y espondilitis anquilosante) no responde a la colchicina. Aunque la amiloidosis AA asociada a la AIJ puede responder al *clorambucilo*, este fármaco se asocia a una rotura cromosómica y a un riesgo de neoplasia maligna posterior.

El uso cada vez mayor de los fármacos biológicos (**biológicos**) contra las citocinas proinflamatorias para tratar la AR, la AIJ, las espondiloartropatías y las enfermedades autoinflamatorias hereditarias parece influir en los factores de riesgo para el desarrollo de la amiloidosis AA. La clase de medicamentos denominada fármacos *anti-TNF α* ha sido primordial en el tratamiento de la AR y de otras enfermedades autoinmunitarias. En los trastornos autoinmunitarios y autoinflamatorios con amiloidosis AA acompañante hay estudios que demuestran que los fármacos anti-TNF disminuyen la progresión de la amiloidosis. Entre los efectos adversos de los medicamentos anti-TNF están la reactivación de la tuberculosis y de la hepatitis B, por lo que debe realizarse un cribado cuidadoso antes de instituir el tratamiento. Además, se ha observado el desarrollo de varios anticuerpos, autoanticuerpos y enfermedades autoinmunitarias en los pacientes que toman sustancias anti-TNF. Hay que ser muy cautos al prescribir sustancias anti-TNF a los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca o enfermedad desmielinizante, ya que su uso puede exacerbar sus enfermedades cardíacas o neurológicas subyacentes.

La vía de la IL-1 es el objetivo de múltiples medicamentos biológicos en las enfermedades autoinmunitarias y autoinflamatorias. Los tres antagonistas disponibles de la IL-1 son la *anakinra* (antagonista del receptor para la IL-1), el *rilonacept* (señuelo soluble para el receptor para la IL-1) y el *canakinumab* (anticuerpo monoclonal IgG₁ completamente humanizado de acción larga anti-IL-1 β). Los diversos inhibidores de la IL-1 han reducido la progresión de la amiloidosis AA, y en algunos casos el tratamiento da lugar a la regresión de la proteinuria asociada al amiloide.

El *tocilizumab*, un anticuerpo contra el receptor de la IL-6, ha atenuado el amiloide AA experimental y revertido la amiloidosis AA que complica la FMF, AIJ y la AR. Un ensayo reciente que utilizó *eprodisato disódico* en pacientes con amiloidosis AA no cumplió con su criterio de valoración primario de reducir la progresión a la etapa final de la enfermedad renal.

Se ha tratado la amiloidosis por transtiretina con trasplante hepático y agentes estabilizadores de transtiretina.

PRONÓSTICO

La insuficiencia renal terminal es la causa subyacente de la muerte en el 40-60% de los pacientes con amiloidosis, con una mediana de supervivencia desde el diagnóstico de 2-10 años. Segundo un estudio a gran escala de 374 pa-

cientes con amiloidosis AA, los factores asociados a un mal diagnóstico son la edad avanzada, la reducción de albúmina sérica, la insuficiencia renal terminal previa y la elevación prolongada del SAA sérico. El valor elevado del SAA fue el factor de riesgo más poderoso de la insuficiencia renal terminal y muerte por amiloidosis AA.

PREVENCIÓN

La principal forma de evitar la amiloidosis AA es el tratamiento de la enfermedad inflamatoria o infecciosa subyacente, lo que reduce las concentraciones de proteína SAA y el riesgo de depósito de amiloide. Aunque el periodo de incubación entre el principio de la inflamación (de la enfermedad subyacente) y los signos clínicos iniciales de la amiloidosis AA puede variar y a menudo se prolonga, los depósitos del amiloide pueden progresar rápidamente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 190 Sarcoidosis

Eveline Y. Wu

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica infrecuente de origen desconocido. El nombre deriva de una palabra griega que significa «enfermedad de la carne», en referencia a las lesiones cutáneas características. Parece que hay dos patrones distintos de enfermedad en los niños con sarcoidosis que dependen de la edad. Las manifestaciones clínicas en los niños mayores son similares a las de los adultos (sarcoidosis del adulto de inicio en la infancia), con manifestaciones sistémicas frecuentes (fiebre, pérdida de peso, malestar general), afectación pulmonar frecuente y linfadenopatía. Por el contrario, la sarcoidosis de inicio temprano (SIT) que se manifiesta en los niños menores de 4 años se caracteriza por la tríada de exantema, uveítis y poliartritis.

ETIOLOGÍA

La etiología de la sarcoidosis sigue siendo confusa, pero probablemente sea el resultado de la exposición de una persona con propensión genética a uno o más抗原s no identificados. Esta exposición inicia una respuesta inmunitaria exagerada que finalmente provoca la formación de granulomas. El complejo principal de histocompatibilidad humano se localiza en el cromosoma 6, y los alelos de clase I y clase II del antígeno leucocitario humano (HLA) específico se asocian al fenotipo de la enfermedad. Los polimorfismos genéticos que afectan a varias citocinas y quimiocinas también pueden intervenir en la aparición de la sarcoidosis. El agrupamiento familiar respalda la contribución de los factores genéticos de proclividad a la sarcoidosis. Las exposiciones ambientales y profesionales también se asocian al riesgo de padecer la enfermedad. Hay asociaciones positivas entre la sarcoidosis y los empleos agrícolas, la exposición profesional a los insecticidas y los ambientes mojados que suelen asociarse a los bioaerosoles microbianos.

El **síndrome de Blau** es una forma familiar autosómica dominante caracterizada por un inicio temprano de una inflamación granulomatosa que afecta a la piel, los ojos y las articulaciones. Se ha encontrado una mutación de cambio de aminoácido en el gen *CARD15/NOD2* del cromosoma 16 en los miembros de una familia afectada, y parece asociarse a la aparición de la sarcoidosis. Las dos sustituciones de aminoácidos más frecuentes son R334W (arginina por glutamina) y R334Q (arginina por triptófano). También se han hallado mutaciones genéticas similares en personas con (SIT) esporádica (exantema, uveítis, artritis), lo que indica que esta enfermedad no familiar y el síndrome de Blau son idénticos desde las perspectivas fenotípica y genética (v. cap. 188).

EPIDEMIOLOGÍA

Un registro de pacientes a nivel nacional de la sarcoidosis en la infancia en Dinamarca estimó una incidencia anual de 0,22-0,27 por 100.000 niños. La incidencia aumenta con la edad, y el inicio máximo se produce a los 20-39 años. La edad más frecuente de los casos infantiles descritos es 13-15 años. La incidencia anual es aproximadamente 11 por 100.000 en los estadounidenses adultos de raza blanca y es tres veces más alta en raza negra. No está claro el predominio por sexos en la sarcoidosis infantil. La mayoría de los casos de sarcoidosis infantil en Estados Unidos se ha publicado en los estados del sudeste y de las zonas central y del sur.

Un registro internacional y una cohorte española del síndrome de Blau y de la SIT comunicaron una edad promedio de comienzo de la enfermedad de 30 y 36 meses, respectivamente. Todos menos 3 de estos pacientes debutaron antes de los 5 años de edad. No parece haber ninguna predilección por sexo en ninguno de los trastornos.

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

Las *lesiones granulomatosas epiteloides no caseificantes* son una característica cardinal de la sarcoidosis. Los macrófagos, las células epiteloides y las células gigantes multinucleadas activadas, así como los linfocitos T CD4+, se acumulan y concentran mucho en el centro del granuloma. No se conoce el agente causal que inicia este proceso inflamatorio. La zona periférica del granuloma contiene una acumulación laxa de monocitos, linfocitos T CD4+ y CD8+ y fibroblastos. La interacción entre los macrófagos y los linfocitos T CD4+ es importante en la formación y el mantenimiento del granuloma. La activación de los macrófagos segregá cantidades elevadas del factor de necrosis tumoral (TNF) α y otros mediadores proinflamatorios. Los linfocitos T CD4+ se diferencian en los linfocitos T colaboradores del tipo 1 y liberan interleucina (IL)-2 e interferón (IFN)- γ , que promueven la proliferación de los linfocitos. Los granulomas pueden cicatrizar y resolverse preservando completamente el parénquima. En aproximadamente el 20% de las lesiones, los fibroblastos de la periferia proliferan y producen un tejido con cicatriz fibrótica, lo que provoca una disfunción significativa e irreversible de los órganos.

El macrófago sarcoideo es capaz de producir y segregar 1,25-(OH) $_2$ -D o calcitriol, una forma activa de la vitamina D que se produce de forma característica en los riñones. Las funciones naturales de las hormonas son incrementar la absorción intestinal del calcio y la reabsorción ósea y disminuir la excreción renal de calcio y fosfatos. Un exceso de calcitriol puede provocar hipercalcemia e hipercalciuria en los pacientes con sarcoidosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica, y las lesiones granulomatosas pueden aparecer en cualquier órgano del cuerpo. Las manifestaciones clínicas dependen de la extensión y el grado de la inflamación granulomatosa y son sumamente variables. Los niños pueden presentar síntomas inespecíficos, como fiebre, pérdida de peso y malestar general. En los adultos y niños mayores es más frecuente la afectación pulmonar, con infiltración de los ganglios linfáticos torácicos y del parénquima pulmonar. Una adenopatía hilar bilateral aislada en la radiografía torácica es la observación más frecuente (fig. 190.1), pero también pueden verse infiltrados parenquimatosos y nódulos miliares (figs. 190.2 y 190.3). Con frecuencia encontramos que los pacientes con afectación pulmonar experimentan cambios restrictivos en las pruebas de función pulmonar. Los síntomas de la enfermedad pulmonar no suelen ser intensos y generalmente consisten en una tos seca y persistente.

La linfadenopatía extratorácica y la infiltración del hígado, el bazo y la médula ósea suelen aparecer con frecuencia (tabla 190.1). La infiltración del hígado y el bazo suele dar lugar a esplenomegalia y hepatomegalia aisladas, respectivamente, pero es raro que se produzca una auténtica disfunción orgánica. La enfermedad cutánea, como las placas, los nódulos, el eritema nudoso en la enfermedad aguda o el lupus pernio en la sarcoidosis crónica, aparece en una cuarta parte de los casos y suele presentarse al inicio. Las lesiones maculopapulares de pardo-rojizas a púrpuras <1 cm en la cara, el cuello, la parte superior de la espalda y las extremidades son las características cutáneas más frecuentes (fig. 190.4). La afectación ocular es frecuente y presenta manifestaciones variables, entre ellas la uveítis anterior y posterior, los granulomas conjuntivales, la inflamación de los párpados e infiltraciones de la órbita y de las glándulas lagrimales. En la sarcoidosis, la artritis puede confundirse con la **artritis idiopática juvenil (AIJ)**. La afectación del sistema nervioso central (SNC) es infrecuente al principio de la infancia, pero puede manifestarse con convulsiones, afectación de nervios craneales, masas intracraneales y disfunción del hipotálamo (fig. 190.5). En los niños tampoco suele haber nefropatía, pero las manifestaciones características



Fig. 190.1 Sarcoidosis. Radiografía de tórax que muestra un estadio I de enfermedad con ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares aumentados de tamaño. (De Iannuzzi M: Sarcoidosis. En Goldman L, Schafer Al, editors, Goldman's Cecil medicine, ed 24, Philadelphia, 2012, Saunders, Fig 95-1, p 582.)



Fig. 190.2 Sarcoidosis. Radiografía de tórax de una niña de 10 años con sarcoidosis que muestra infiltrados peribronquiales ampliamente diseminados, múltiples densidades nodulares pequeñas, hiperinsuflación pulmonar y linfadenopatía hilar.

son insuficiencia renal, proteinuria, piuria transitoria o hematuria microscópica causadas por la infiltración monocelular temprana o la formación de granulomas en el tejido renal. Solo una pequeña parte de los niños tiene hipercalcemia o hipercalciuria, que por tanto es una causa infrecuente de nefropatía. Los granulomas sarcoideos también pueden infiltrar el corazón y provocar arritmias cardíacas y, raramente, muerte súbita. Otros sitios donde raramente se presenta la enfermedad son los vasos sanguíneos de cualquier tamaño, el tubo digestivo, la glándula parótida, los músculos, los huesos y los testículos.

En contraposición con la presentación clínica variable de la sarcoidosis en los niños mayores, el **síndrome de Blau** y la SIT (sarcoidosis asociada

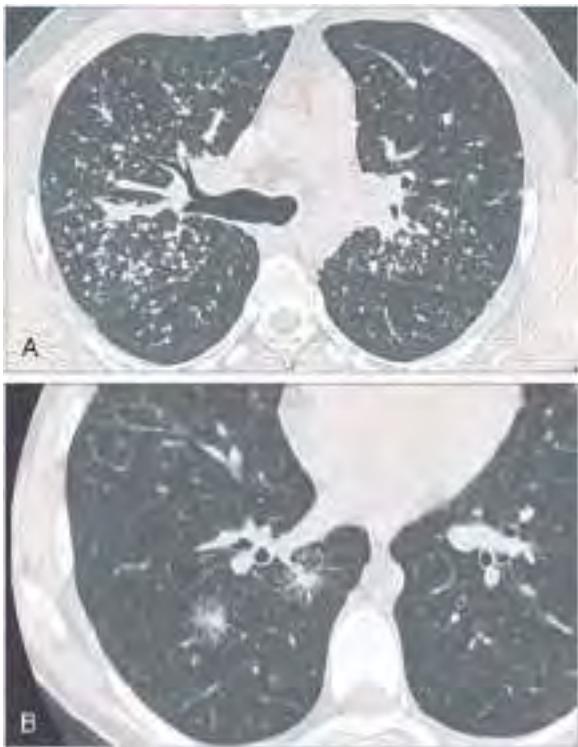


Fig. 190.3 Características pulmonares típicas en la sarcoidosis en TC. **A**, Distribución perilinfática habitual de los micronódulos con expansión en las fisuras. **B**, Nódulos típicos con márgenes irregulares y micronódulos satélite conocidos como el *signo de la galaxia*. (De Valerye D, Prasse A, Nunes H, et al: Sarcoidosis, Lancet 383:1155-1167, 2014, Fig 2, p 1158.)

a NOD2) se manifiestan de forma característica con la tríada de uveítis, artritis y exantema. Estas manifestaciones clásicas no siempre se dan de forma simultánea. La enfermedad cutánea normalmente se desarrolla antes del primer año, la artritis en los 2-4 años y la uveítis antes de los 4 años. La enfermedad pulmonar y la linfadenopatía son menos frecuentes. La artritis es poliarticular y simétrica, con grandes derrames blandos. Se ven afectadas las articulaciones grandes y las pequeñas. La tenosinovitis es un hallazgo asociado. Las articulaciones están rígidas y moderadamente dolorosas. El exantema puede aumentar y disminuir y es difuso (sobre todo troncal), eritematoso o marrón, maculopapulado y a menudo se descaña, por lo que se le confunde con el ecema o la ictiosis vulgar. Pueden observarse nódulos subcutáneos que se parecen al eritema nudoso en las piernas. Los granulomas no caseificantes se demuestran en la biopsia de piel o la membrana sinovial articular. La iridocicitis granulomatosa



Fig. 190.4 Nódulos de sarcoidosis en la cara. (De Shah BR, Laude TA: Atlas of pediatric clinical diagnosis, Philadelphia, 2000, Saunders.)

Tabla 190.1 Sarcoidosis: localizaciones extrapulmonares

	SÍNTOMAS
Piel	Pápulas, nódulos, placas, sarcoidosis cicatricial, lupus pernio, sarcoidosis subcutánea
Linfadenopatía periférica	Principalmente cervical o supraclavicular; también son posibles los ganglios linfáticos inguinales, axilares, epitrocleares o submandibulares; indoloros y móviles
Ojo	Uveítis anterior, intermedia o posterior; cambios vasculares de la retina; nódulos conjuntivales; agrandamiento de las glándulas lagrimales
Hígado	A menudo sin síntomas; pruebas de función hepática anormales en el 20-30% de los pacientes; hepatomegalia; rara vez insuficiencia hepática, colestasis intrahepática crónica o hipertensión portal
Bazo	Esplenomegalia; rara vez, dolor o pancitopenia; muy rara vez, ruptura esplénica
Corazón	Bloqueo auriculoventricular o de rama en haz de His; taquicardia ventricular o fibrilación; insuficiencia cardiaca congestiva; pericarditis; deterioro de la actividad del nervio simpático; muerte súbita
Sistema nervioso	Parálisis del nervio facial, neuritis óptica, leptomeningitis, diabetes insípida, hipopituitarismo, convulsiones, disfunción cognitiva, déficit, hidrocefalia, manifestaciones psiquiátricas, enfermedad de la médula espinal, polineuropatía, neuropatía de fibras pequeñas
Riñón	Síntomas poco frecuentes; aumento de la creatina en sangre, a veces asociada con hipercalcemia; nefrocalcinosis; cálculos renales
Parótidas	Inflamación parótida simétrica; síndrome de Heerfordt cuando se asocia con uveítis, fiebre y parálisis facial
Nariz	Congestión nasal, sangrado nasal, costras, anosmia
Laringe	Ronquera, disnea, estridor, disfagia
Huesos	A menudo asintomático; manos y pies clásicamente más afectados, también huesos largos y esqueletoto axial
Musculatura esquelética	Debilidad muscular proximal, amiotrofia, mialgia, nódulos intramusculares
Tracto genitourinario	Todos los órganos pueden estar comprometidos, incluyendo las mamas, el útero, el epidídimo y el testículo
Tracto digestivo	Con mayor frecuencia sin síntomas, pero el esófago, el estómago, el intestino delgado y el colon pueden estar comprometidos

Adaptada de Valerye D, Prasse A, Nunes H, et al: Sarcoidosis, Lancet 383:1155-1167, 2014 (Table 1, p 1159).



Fig. 190.5 Afectación neurológica en la sarcoidosis. Afectación típica del hipotálamo, la glándula pituitaria y el quiasma óptico vista en una secuencia de RM sagital potenciada en T1 con gadolinio (flecha pequeña). Se observa un realce nodular anormal del cuarto ventrículo (flecha grande). (Modificada de Valerye D, Prasse A, Nunes H, et al: Sarcoidosis, Lancet 383:1155–1167, 2014, Fig 3d, p 1160.)

insidiosa y la uveítis posterior son normalmente bilaterales y pueden progresar a la **panuveítis**, que tiene un riesgo elevado de pérdida de la visión. Puede haber nódulos en el iris, fotofobia, eritema, cataratas o glaucoma o aparecer con el tiempo.

La mayoría de los pacientes con síndrome de Blau y SIT muestran este fenotipo más restringido y desarrollan todas o varias combinaciones de exantema, artritis y uveítis. Muchos, sin embargo, también pueden tener un fenotipo extendido. Las manifestaciones adicionales son la fiebre, la hepatoesplenomegalia, la linfadenopatía y una afectación pulmonar, renal y del SNC.

La **panculitis de inicio infantil con uveítis y granulomatosis sistémica** es una manifestación infrecuente de la sarcoidosis. La sarcoidosis también se ha descrito en adultos tratados con interferones del tipo 1 para la hepatitis o la esclerosis múltiple.

PRUEBAS DE LABORATORIO

No hay ninguna prueba de laboratorio estándar que diagnostique la sarcoidosis. Puede haber anemia, leucopenia y eosinofilia. Otras observaciones inespecíficas son la hipergammaglobulinemia y la elevación de reactantes en fase aguda, como la velocidad de sedimentación globular y los valores de la proteína C reactiva. La hipercalcemia y la hipercalciuria aparecen solo en una pequeña parte de los niños con sarcoidosis. Las células epitelioideas del granuloma producen enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y su concentración sérica puede elevarse, pero esta característica carece de especificidad y sensibilidad diagnósticas. Se calcula que las concentraciones de ECA están elevadas en más del 50% de los niños con sarcoidosis. Además, los valores de la ECA pueden ser difíciles de interpretar porque los valores de referencia de la ECA sérica dependen de la edad. La tomografía por emisión de positrones con F 18-fluorodesoxiglucosa puede ayudar a identificar las zonas extrapulmonares para una biopsia diagnóstica.

DIAGNÓSTICO

Por último, el diagnóstico definitivo requiere la demostración de las lesiones granulomatosas no caseificantes en una muestra de biopsia (tomada generalmente del órgano afectado más fácil de abordar) y la exclusión de otras causas conocidas de inflamación granulomatosa. Las biopsias cutáneas y pulmonares transbronquiales tienen un rendimiento alto, una especificidad mayor y menos efectos adversos asociados que las biopsias de los ganglios linfáticos mediastínicos o del hígado. Otras pruebas diagnósticas deberían ser una radiografía de tórax, las pruebas funcionales respiratorias con medidas de la capacidad de difusión, la determinación de las enzimas hepáticas y una evaluación de la función renal. La exploración oftalmológica con una lámpara de hendidura es esencial, ya que la inflamación ocular está presente frecuentemente y puede ser asintomática en la sarcoidosis y la pérdida de la visión es una secuela de la enfermedad sin tratar.

Puede emplearse el lavado broncoalveolar para evaluar la actividad de la enfermedad, y el líquido suele revelar un exceso de linfocitos con un aumento del cociente CD4+ :CD8+ de 2-13:1. Además de la broncoscopia flexible con biopsia transbronquial, la aspiración de un ganglio intratorácico con guía endoecográfica ha resultado útil para obtener tejido para evaluar los granulomas no caseificantes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debido a sus variadas manifestaciones, el diagnóstico diferencial de la sarcoidosis es sumamente amplio y depende en gran medida de las manifestaciones clínicas iniciales. Hay que excluir las **infecciones granulomatosas**, como tuberculosis, criptococosis, micosis pulmonares (histoplasmosis, blastomicosis y coccidioidomicosis), brucellosis, tularemia y toxoplasmosis. Otras causas de inflamación granulomatosa son la granulomatosis con polivasculitis (antigua granulomatosis de Wegener), la neumonía por hipersensibilidad, la beriliosis crónica y otras exposiciones profesionales a metales. Las lesiones granulomatosas localizadas de la cabeza y el cuello pueden deberse a una **granulomatosis orofacial**. Las inmunodeficiencias que pueden manifestarse también en forma de lesiones granulomatosas son la inmunodeficiencia común variable, la deficiencia selectiva de IgA, la enfermedad granulomatosa crónica, la ataxia-telangiectasia y la inmunodeficiencia combinada grave. Se han descrito granulomas en los pulmones, la piel o los ganglios linfáticos en pacientes tratados con fármacos contra el TNF. El linfoma debería descartarse en los casos de linfadenopatía hilar y otras linfadenopatías. La artritis sárcoidea puede imitar a la AIJ. Es necesario evaluar los trastornos endocrinos en el subgrupo de la hipercalcemia e hipercalciuria.

TRATAMIENTO

El tratamiento debería basarse en la gravedad de la enfermedad, así como en el número y el tipo de órganos afectados. Los corticoides son la piedra angular del tratamiento para la mayoría de las manifestaciones agudas y crónicas de la enfermedad. No se han establecido la dosis óptima ni la duración del tratamiento con corticoides en los niños. El tratamiento de inducción suele empezar con prednisona o prednisolona oral (1-2 mg/kg/día hasta 40 mg al día) durante 8-12 semanas hasta que mejoren las manifestaciones. Entonces se disminuye gradualmente la dosis de corticoides durante 6-12 meses hasta una dosis mínima eficaz (p. ej., 5-10 mg/día) que controle los síntomas, o se suspende si los síntomas se resuelven. El metotrexato o la leflunomida pueden ser eficaces como fármacos ahorradores de corticoides. Basándose en la función del TNF α en la formación de los granulomas, hay fundamento para el uso de los antagonistas del TNF α . Los resultados de un pequeño ensayo clínico mostraron efectos modestos con infliximab y adalimumab sobre algunas manifestaciones de la enfermedad (SNC, lupus pernio, pulmonares, oculares), mientras que el etanercepto no pareció particularmente eficaz. Otros fármacos usados para las manifestaciones de la sarcoidosis son los corticoides tópicos (ojos), los corticoides inhalados (pulmón), la azatioprina (SNC), la ciclofosfamida (corazón, SNC), la hidroxicitroponina (piel), el micofenolato mofetilo (SNC, piel), la talidomida o sus análogos (piel) y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (articulaciones).

Con respecto al tratamiento del síndrome de Bau y de la SIT, hay algunos pocos casos clínicos publicados sobre el uso exitoso de corticoides, metotrexato, talidomida y los antagonistas de TNF α adalimumab e infliximab. Los hallazgos de unas concentraciones elevadas de IL-1 y la respuesta al antagonista del receptor para la IL-1 humana (anakinra) han sido inconstantes.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la sarcoidosis infantil no está bien definido. La enfermedad puede ser autolimitada con una recuperación completa o puede persistir con una evolución recidivante o progresiva. El resultado es peor en el grupo de afectación multiorgánica o del SNC. Para lograr una mejoría considerable, la mayoría de los niños necesita tratamiento con corticoides, aunque un número significativo presenta secuelas, sobre todo en los pulmones y los ojos. Los niños con SIT tienen un pronóstico peor y suelen experimentar una enfermedad progresiva de evolución más crónica. La mayor morbilidad se asocia a la afectación ocular, e incluye la formación de cataratas, el desarrollo de sinequias y la pérdida de agudeza visual o ceguera. Puede ser necesario un tratamiento sistémico prolongado para la enfermedad ocular. La polarartritis progresiva puede provocar una destrucción articular. La mortalidad en la sarcoidosis infantil es baja.

Las pruebas de función pulmonar y las radiografías de tórax seriadas son útiles para seguir la evolución de la afectación pulmonar. Para vigilar la afectación de otros órganos deberían realizarse electrocardiogramas y tener en cuenta el ecocardiograma, el análisis de orina, las pruebas de la

función renal y las medidas de las enzimas hepáticas y el calcio sérico. Otros posibles indicadores de la actividad de la enfermedad son los marcadores inflamatorios y la ECA sérica, aunque los cambios en las concentraciones de la ECA no siempre se correlacionan con otros indicadores del estado de la enfermedad. Debido a la frecuencia de la enfermedad ocular asintomática y de la morbilidad ocular asociada a la sarcoidosis pediátrica, al principio todos los pacientes deberían someterse a una exploración oftalmológica con monitorización a intervalos periódicos, quizás cada 3-6 meses como se recomienda en los niños con AIJ.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 191

Enfermedad de Kawasaki

Mary Beth F. Son y Jane W. Newburger

La enfermedad de Kawasaki (EK), conocida formalmente como *síndrome linfático mucocutáneo y poliarteritis nodosa infantil*, es una enfermedad febril aguda de la infancia que se da en todo el mundo, aunque la mayor incidencia tiene lugar en los niños asiáticos. La EK es una enfermedad sistémica inflamatoria que se manifiesta en forma de vasculitis que afecta principalmente a las arterias coronarias. Aproximadamente el 20-25% de los niños no tratados presenta **alteraciones de las arterias coronarias (AAC)**, incluidos los aneurismas, mientras que <5% de los niños tratados con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) sufren AAC. No obstante, la EK es la causa principal de cardiopatía adquirida en los niños en la mayoría de los países desarrollados, como Estados Unidos y Japón.

ETIOLOGÍA

La causa de la EK sigue siendo desconocida. Ciertas características epidemiológicas y clínicas indican un origen infeccioso, incluyendo el grupo de edad joven afectado, las epidemias con una diseminación geográfica en forma de onda de la enfermedad, la naturaleza autolimitada de la enfermedad febril aguda y las manifestaciones clínicas de fiebre, exantema, eritema, inyección conjuntival y linfadenopatía cervical. Pruebas adicionales de un desencadenante infeccioso son la presentación infrecuente de la enfermedad en los lactantes de menos de 3 meses, lo que probablemente sea el resultado de los anticuerpos maternos, y la rareza de casos en adultos, probablemente debido a exposiciones anteriores con la subsiguiente inmunidad. Sin embargo, hay manifestaciones que no son compatibles con un origen infeccioso. Por ejemplo, la presentación de casos múltiples al mismo tiempo dentro de una familia o en una guardería es inusual. Además, no se ha identificado satisfactoriamente ningún microorganismo infeccioso único, a pesar de una búsqueda exhaustiva.

Parece probable un rol genético en la patogenia de la EK, como se ha observado por el riesgo más alto en los niños asiáticos, independientemente del país de residencia, y en hermanos y niños de personas con antecedentes de EK. Además, los estudios de ligamiento y de asociación pangénómicos (EAP) han identificado asociaciones significativas entre polimorfismos en el gen *ITPKC*, un regulador del linfocito T, y la predisposición a la EK y a enfermedad de mayor gravedad. Otros genes candidatos para EK identificados por EAP incluyen *CASP3*, *BLK* y *FCGR2A*. Por último, se han informado asociaciones de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en la región del antígeno leucocitario humano clase II (*HLA-DQB2* y *HLA-DOB*) con EK. La tasa de concordancia entre gemelos idénticos, sin embargo, es aproximadamente del 13%.

EPIDEMIOLOGÍA

En la mayoría de los pacientes, la EK es una enfermedad del principio de la infancia y casi todos los estudios epidemiológicos demuestran una elevada predisposición a la EK en los niños varones. Los datos de la Kids Inpatient Database para estudiar las tendencias en las hospitalizaciones en 2003, 2006, 2009 y 2012 indicaron que las hospitalizaciones en Estados Unidos por EK parecieron disminuir significativamente durante el estudio, con 6,68/100.000 niños hospitalizados por EK en 2006 frente a 6,11/100.000 en

2012. Los niños menores de 5 años tuvieron el índice de hospitalizaciones anual más alto, y los niños de ascendencia asiática e isleña del Pacífico presentaron los índices más elevados de todos los grupos raciales. En otras comunidades, como Reino Unido, Corea y Japón, la cifra de EK parece estar aumentando.

En Japón se han realizado estudios nacionales cada 2 años para vigilar las tendencias en la incidencia de EK. En 2012 se describió la mayor cifra registrada, de 264,8/100.000 niños de 0-4 años, y los más afectados fueron los niños de 9-11 meses. Afortunadamente, la proporción de pacientes japoneses con aneurisma coronario e infarto de miocardio ha descendido a lo largo del tiempo al 2,8% en el estudio más reciente.

Se han construido diversos modelos de estratificación del riesgo para determinar qué pacientes con EK presentan un riesgo elevado de sufrir AAC. Los indicadores de mal pronóstico en varios estudios son la edad joven, el sexo masculino, la fiebre persistente, la mala respuesta a las IGIV y las anomalías de laboratorio, entre ellas la neutrofilia, la trombocitopenia, la transaminitis, la hiponatremia, la hipoalbuminemia, las concentraciones elevadas de la proteína natriurética encefálica N terminal y la elevación de las concentraciones de la proteína C reactiva (PCR). Las razas asiáticas y de las islas del Pacífico y la etnia hispana también son factores de riesgo de AAC. Investigadores japoneses han construido tres puntuaciones específicas del riesgo; de ellas, la **puntuación de Kobayashi** es la más utilizada y la de mayor especificidad y sensibilidad. Lamentablemente, la aplicación de estas puntuaciones de riesgo en poblaciones no japonesas no parece identificar con precisión a todos los niños con resistencia a las IGIV y AAC. Las dimensiones de la arteria coronaria ajustadas al área de superficie corporal (ASC) en la ecocardiografía basal en los primeros 10 días de la enfermedad parecen ser buenos predictores de afectación durante el seguimiento. En consecuencia, las puntuaciones z basales pueden proporcionar un biomarcador de imagen útil.

PATOGENIA

La EK es una vasculitis que afecta de manera predominante a las arterias de calibre medio. Las arterias coronarias son las que se ven afectadas con mayor frecuencia, aunque otras arterias (p. ej., axilares, subclavias, femorales, poplíticas y braquiales) pueden también dilatarse. Se ha descrito un proceso de arteriopatía de la EK en tres fases. La primera fase es una arteritis necrotizante neutrofílica en la 1.^a o 2.^a semana de la enfermedad, que comienza en el endotelio y se mueve a través de la pared coronaria. Pueden formarse aneurismas saculares debido a esta arteritis. La segunda fase es una vasculitis subaguda/crónica por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos, que puede durar de semanas a años y da lugar a aneurismas fusiformes. Los vasos afectados por la vasculitis subaguda/crónica producen entonces miofibroblastos de célula muscular lisa que producen una estenosis progresiva en tercera fase. Pueden formarse trombos en la luz y obstruir el flujo sanguíneo (fig. 191.1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fiebre es característicamente alta y aguda ($\geq 38,3^{\circ}\text{C}$), remite y no responde a los antipiréticos. Su duración sin tratamiento suele ser de 1-2 semanas, pero puede durar tan solo 5 días o puede persistir durante 3-4 semanas. Además de la fiebre, los **cinco criterios clínicos principales** de la EK son 1) la inyección conjuntival bilateral *sin exudado* y con respeto límbico; 2) el eritema de las mucosas faríngea y oral con lengua en fresa y labios rojos y agrietados; 3) el edema (indurado) y eritema de las manos y los pies; 4) el exantema polimorfo (maculopapular, eritema multiforme, escarlatiniforme o menos frecuentemente similar a la psoriasis, urticariforme o micropustular), y 5) la linfadenopatía cervical no supurativa, generalmente unilateral, con un ganglio de $>1,5\text{ cm}$ (tabla 191.1; figs. 191.1 a 191.5). La descamación peringuinal de los dedos de las manos y los pies empieza 2-3 semanas después del inicio de la enfermedad y puede progresar hasta afectar a toda la mano y el pie (fig. 191.6).

Además de los criterios clínicos principales, hay otros síntomas que son frecuentes en los 10 días anteriores al diagnóstico de la EK, que pueden explicarse en parte por el hallazgo de que hasta una tercera parte de los pacientes con EK tienen infecciones concurrentes confirmadas. Los síntomas digestivos (vómitos, diarrea o dolor abdominal) aparecen en más del 60% de los pacientes y al menos un síntoma respiratorio (rinorrrea o tos) en el 35%. Otras características clínicas son la irritabilidad significativa, que es especialmente prominente en los lactantes y probablemente una consecuencia de la meningitis aséptica, la hepatitis leve, la hidropesía de la vesícula biliar, la uretritis y la meatitis con piuria estéril y la artritis. Esta última puede aparecer al inicio de la enfermedad o en la segunda o tercera semana. Puede afectar a las articulaciones pequeñas o grandes, y las artralgias pueden persistir

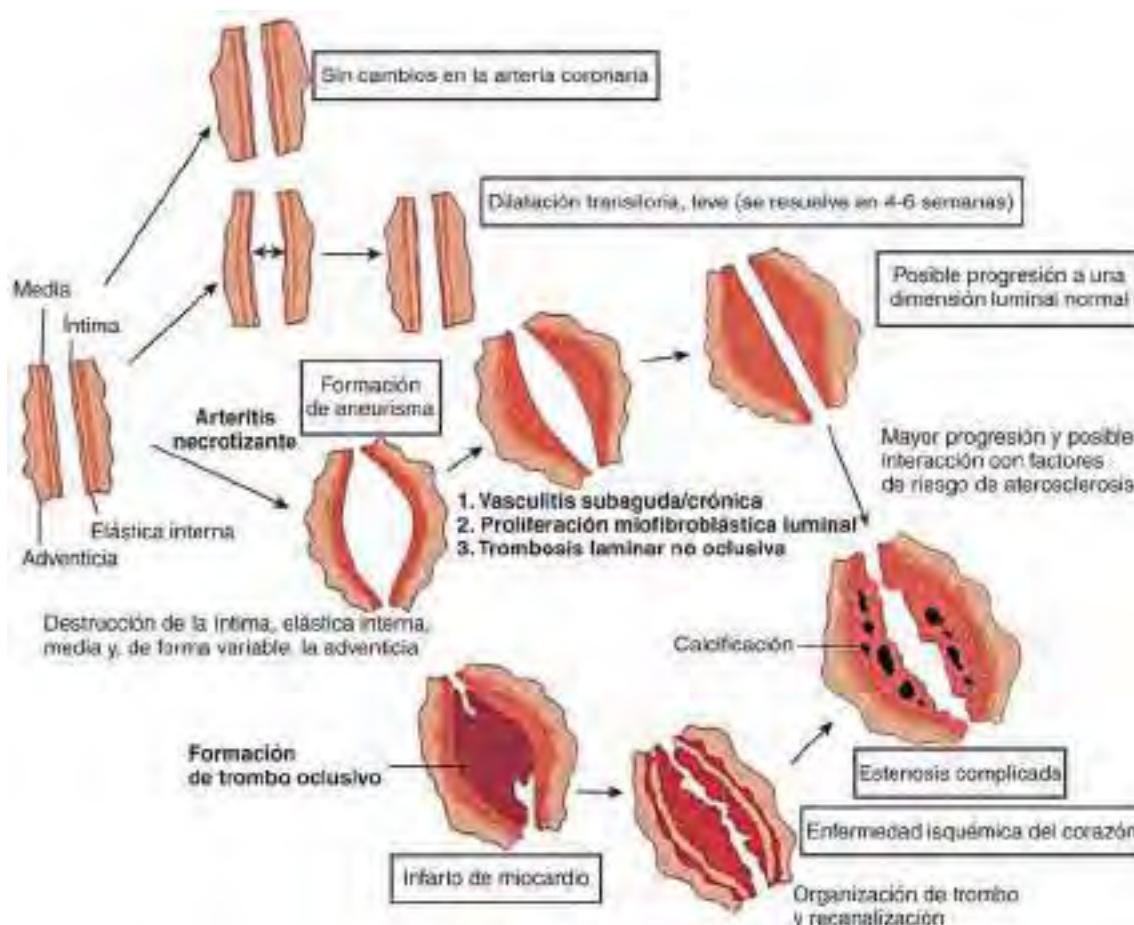


Fig. 191.1 Historia natural de las anomalías de las arterias coronarias. (Modificada de Kato H: Cardiovascular complications in Kawasaki disease: coronary artery lumen and long-term consequences, Prog Pediatr Cardiol 19:137-145, 2004.)

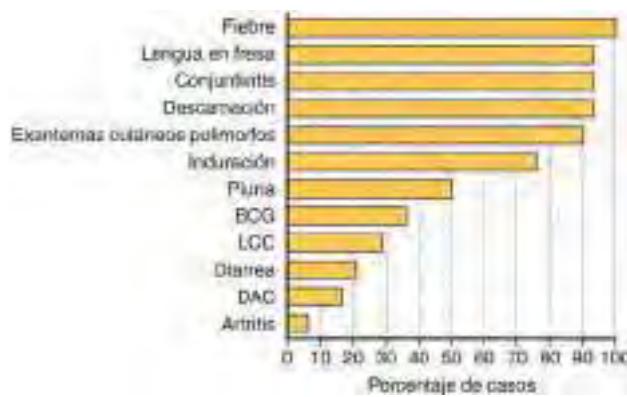


Fig. 191.2 Síntomas clínicos de la enfermedad de Kawasaki. Resumen de las características clínicas de 110 casos de la enfermedad de Kawasaki vistos en Kaohsiung, Taiwán. BCG, reactivación de la zona de inoculación del bacilo de Calmette-Guérin; DAC, dilatación de arteria coronaria, definida por un diámetro interno >3 mm; LCC, linfadenopatía en la zona de la cabeza y el cuello. (De Wang CL, Wu YT, Liu CA, et al: Kawasaki disease: infection, immunity and genetics, Pediatr Infect Dis J 24:998-1004, 2005.)



Fig. 191.3 Enfermedad de Kawasaki. Lengua en fresa en un paciente con síndrome linfático mucocutáneo. (Por cortesía de Tomisaku Kawasaki, MD. De Hurwitz S: Clinical pediatric dermatology, ed 2, Philadelphia, 1993, Saunders.)

La afectación cardíaca es la manifestación más importante de la EK. La miocarditis ocurre en la mayoría de los pacientes con EK aguda y se manifiesta con una taquicardia desproporcionada respecto a la fiebre junto a la disminución de la función sistólica ventricular izquierda. En ocasiones, los

Tabla 191.1 Características clínicas y de laboratorio de la enfermedad de Kawasaki

DEFINICIÓN DEL CASO EPIDEMIOLÓGICA (CRITERIOS CLÍNICOS CLÁSICOS)*		Hidropesía en la vesícula biliar Pancreatitis
Fiebre persistente durante al menos 5 días [†]		Sistema nervioso central Irritabilidad extrema Meningitis aséptica (pleocitosis del líquido cefalorraquídeo) Parálisis del nervio facial Pérdida de audición neurosensitiva
Presencia de al menos 4 características principales:		Sistema genitourinario Uretritis/meatitis
Cambios en las extremidades:		Otras características Exantema cutáneo descamativo en la ingle Flemón retrofaríngeo Uveítis anterior en examen con lámpara de hendidura Eritema e induración en la zona de inoculación del bacilo Calmette-Guérin
<ul style="list-style-type: none"> Agudos: eritema en palmas y plantas; edema de las manos y los pies Subagudos: descamación periungueal en los dedos de las manos y de los pies en las semanas 2 y 3 		CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI AGUDA Leucocitosis con neutrofilia y formas inmaduras Velocidad de sedimentación globular elevada Proteína C reactiva elevada Anemia Lipidos plasmáticos alterados Hipoalbuminemia Hiponatremia Trombocitosis después de la semana 1 [§] Piuria estéril Transaminasas séricas elevadas γ -glutamil transferasa sérica elevada Pleocitosis del líquido cefalorraquídeo Leucocitosis en el líquido sinovial
Exantema polimorfo		
Infiltración conjuntival bulbar bilateral sin exudado		
Eritema y grietas en los labios, lengua en fresa, y/o eritema de las mucosas oral y faríngea		
Linfadenopatía cervical ($>1,5$ cm de diámetro), generalmente unilateral		
Exclusión de otras enfermedades con características similares [‡]		
Estas características no tienen por qué ocurrir simultáneamente		
OTRAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO		
Sistema cardiovascular		
Miocarditis, pericarditis, insuficiencia valvular, choque		
Anomalías de las arterias coronarias		
Aneurismas de las arterias coronarias de tamaño medio		
Gangrena periférica		
Agrandamiento de la raíz aórtica		
Sistema respiratorio		
Infiltrados peribronquiales e intersticiales en la radiografía de tórax		
Nódulos pulmonares		
Sistema osteomuscular		
Artritis, artralgias (pleocitosis del líquido sinovial)		
Tracto digestivo		
Diarrea, vómitos, dolor abdominal		
Hepatitis, ictericia		

*Los pacientes con fiebre de al menos 5 días de duración y <4 criterios principales pueden ser diagnosticados con enfermedad de Kawasaki cuando se detecten anomalías en arterias coronarias mediante una ecografía bidimensional o una angiografía.

†En presencia de ≥4 criterios principales, particularmente cuando hay enrojecimiento e hinchazón de las manos y los pies, el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki se puede hacer en el día 4 de enfermedad. Los médicos experimentados que han tratado a muchos pacientes con enfermedad de Kawasaki pueden establecer el diagnóstico antes del día 4 en casos raros.

§Algunos lactantes presentan trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada.

‡Ver diagnóstico diferencial (tabla 191.2).

De McCrindle BW, Rowley A, Newburger JW et al: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association, *Circulation* 135(17):e927-e999, 2017.



Fig. 191.4 Enfermedad de Kawasaki. Congestión de la conjuntiva bulbar en un paciente con el síndrome linfático mucocutáneo. (Por cortesía de Tomisaku Kawasaki, MD. De Hurwitz S: Clinical pediatric dermatology, ed 2, Philadelphia, 1993, Saunders.)



Fig. 191.5 Enfermedad de Kawasaki. Edema indurado de las manos en el síndrome linfático mucocutáneo. (Por cortesía de Tomisaku Kawasaki, MD. De Hurwitz S: Clinical pediatric dermatology, ed 2, Philadelphia, 1993, Saunders.)

pacientes con EK presentan un choque cardiógeno (síndrome del choque de la EK), con una disminución notable de la función ventricular izquierda. Las series de casos del síndrome de choque de la EK indican que estos pacientes pueden tener un mayor riesgo de dilatación de la arteria coronaria. Durante la fase aguda de la enfermedad también se produce una pericarditis con un pequeño derrame pericárdico. Es evidente una insuficiencia mitral al menos leve en la ecocardiografía en el 10-25% de los pacientes en el momento de la presentación de la enfermedad, pero esta disminuye a lo largo del tiempo, excepto en algunos casos infrecuentes con aneurismas coronarios y cardiopatía isquémica. Más del 25% de los pacientes no tratados desarrollan

AAC entre la segunda y tercera semana de la enfermedad; inicialmente son asintomáticos y se detectan por ecocardiografía. La mayor parte de la morbilidad y mortalidad en EK se produce en pacientes con **aneurismas de arteria coronaria grandes o gigantes**, definidos por el consenso científico de la American Heart Association (AHA) de 2017 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la EK como una puntuación $z \geq 10$ o una dimensión ≥ 8 mm. Específicamente, los aneurismas grandes o gigantes están asociados con un gran riesgo de trombosis o estenosis, angina e infarto de miocardio



Fig. 191.6 Enfermedad de Kawasaki. Descamación de los dedos de un paciente con el síndrome linfático mucocutáneo. (Por cortesía de Tomisaku Kawasaki, MD. De Hurwitz S: Clinical pediatric dermatology, ed 2, Philadelphia, 1993, Saunders.)

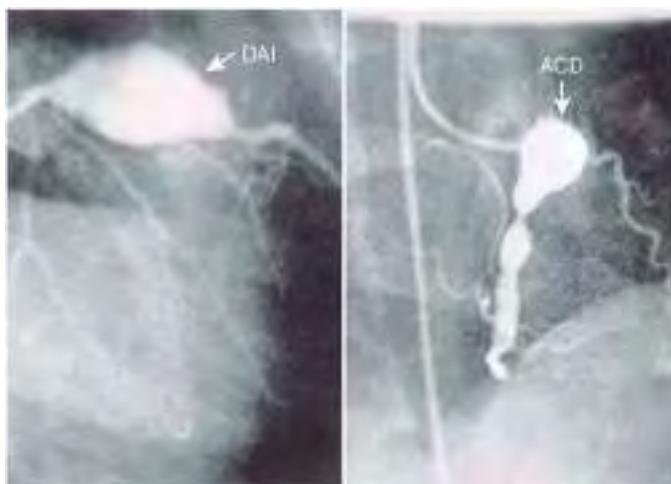


Fig. 191.7 Angiografías coronarias en un niño de 6 años con enfermedad de Kawasaki. Izquierda, Aneurisma en la arteria coronaria descendente anterior izquierda (DAL) con obstrucción. Derecha, Aneurisma gigante de la arteria coronaria derecha (ACD) con una zona de estrechamiento acentuada. (De Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease, Pediatrics 114:1708-1733, 2004.)

(figs. 191.7 y 191.8A). La rotura de un aneurisma gigante es una complicación rara que generalmente ocurre en los primeros meses del inicio de la enfermedad y puede presentarse como hemopericardio con taponamiento. Las arterias axilar, poplítea, iliaca o de otro tipo también pueden presentar aneurismas, pero siempre en el contexto de aneurismas coronarios gigantes (fig. 191.8B).

En ocasiones, la EK se manifiesta solo con fiebre y linfadenopatía (**EK con ganglios al principio**). Esta presentación puede confundirse con una linfadenopatía o linfadenitis cervical bacteriana o vírica y puede retrasar el diagnóstico de EK. La persistencia de fiebre alta, la falta de respuesta a los antibióticos y el consecuente desarrollo de otros signos de EK sugieren el diagnóstico. Los niños con una EK con ganglios al principio tienden a ser más mayores (4 frente a 2 años) y a tener más días de fiebre y concentraciones mayores de PCR. Además de la adenopatía cervical, muchos tienen inflamación retrofaríngea y periamigdalina en la TC (fig. 191.9).

La EK puede dividirse en tres fases clínicas. La **fase febril aguda** se caracteriza por fiebre y otros signos de enfermedad aguda, y suele durar 1-2 semanas. La **fase subaguda** se asocia a descamación, trombocitosis, aparición de AAC y el mayor riesgo de muerte súbita en los pacientes que desarrollan aneurismas; generalmente dura 3 semanas. La **fase de convalecencia** empieza cuando los signos clínicos de la enfermedad han desaparecido y continúa hasta que la velocidad de sedimentación globular (VSG) vuelve a ser normal, lo que suele producirse a las 6-8 semanas del inicio de la enfermedad.

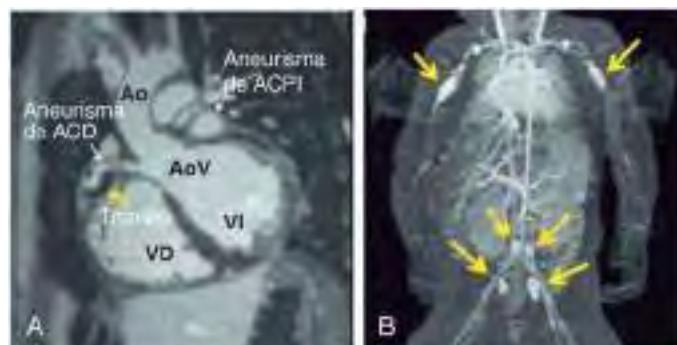


Fig. 191.8 RM de aneurismas coronarios y arteriales periféricos en la enfermedad de Kawasaki. **A**, imagen del tracto de salida del ventrículo derecho mostrando un aneurisma de arteria coronaria derecha (ACD) gigante con trombo no oclusivo (flecha amarilla) y un aneurisma gigante de arteria coronaria principal izquierda (ACPI). Ao, aorta; AoV, válvula aórtica; VI, ventrículo izquierdo; VD, ventrículo derecho. **B**, Aneurismas en arterias axilar y subclavia y en las arterias iliaca y femoral (flechas amarillas). (De McCrindle BW, Rowley A, Newburger JW, et al: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association, Circulation 135(17):e927-e999, 2017, Fig 2GH, p e935.)

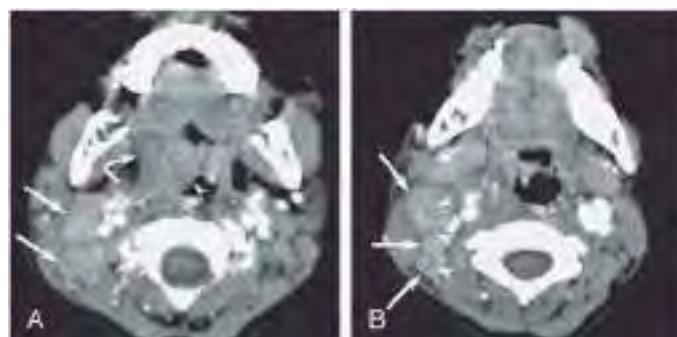


Fig. 191.9 TC realizada con contraste en un niño de 3 años con enfermedad de Kawasaki. **A**, Linfadenopatía cervical derecha (flechas), una zona hipodensa periamigdalina (flecha curvada) y una tumefacción de la amígdala palatina derecha (punta de flecha). **B**, Linfadenopatía cervical derecha con infiltración periganglionar (flechas) y una atenuación baja focal intraganglionar (puntas de flecha). (De Kato H, Kanematsu M, Kato Z, et al: Computed tomographic findings of Kawasaki disease with cervical lymphadenopathy, J Comput Assist Tomogr 36(1):138-142, 2012, Fig 1p 139.)

PRUEBAS DE LABORATORIO Y RADIOGRÁFICAS

No hay ninguna prueba diagnóstica de la EK, pero los pacientes suelen presentar datos de laboratorio específicos. El número de leucocitos está a menudo elevado, con predominio de formas neutrófilas e inmaduras. Es frecuente la anemia normocítica y normocrómica. El número de plaquetas suele ser normal en la primera semana de enfermedad y aumenta rápidamente entre la segunda y tercera semana, superando algunas veces el millón por mm^3 . La VSG o la PCR están siempre elevadas en la fase aguda de la enfermedad. La VSG puede mostrarse elevada durante semanas, en parte por el efecto de las IgIV. También puede haber piuria estéril, elevaciones leves de las transaminasas hepáticas, hiperbilirrubinemia y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo. EK es poco probable si la VSG, la PCR y los recuentos de plaquetas son normales después de 7 días de fiebre.

La ecocardiografía bidimensional es la prueba más eficaz para observar el desarrollo de las AAC. Aunque no suelen observarse aneurismas francos en la primera semana de la enfermedad, las arterias coronarias están comúnmente dilatadas. Además, las dimensiones de las arterias coronarias, en función del ASC (puntuaciones z), pueden estar aumentadas en las primeras 5 semanas después de la presentación, y como se ha señalado anteriormente, las puntuaciones z iniciales pueden ofrecer información pronóstica con respecto a

las dimensiones de la arteria coronaria. Los niños con enfermedades febres diferentes a la EK también tienen un ligero aumento de las puntuaciones z comparados con los controles sin fiebre, pero no del mismo grado que los pacientes con EK. El ministerio de salud japonés ha definido los aneurismas con el uso de medidas absolutas y los ha clasificado en pequeños (≤ 4 mm de diámetro interno [DI]), medianos (> 4 a 8 mm DI) o gigantes (> 8 mm DI). Algunos expertos creen que un sistema basado en una puntuación z para la clasificación del tamaño del aneurisma puede ser más discriminativo, porque ajusta las dimensiones coronarias al ASC. El sistema de clasificación de puntuación z de la AHA es como sigue:

1. Sin afectación: siempre <2 .
2. Solo dilatación: 2 a <2.5 ; o si inicialmente <2 , un descenso en la puntuación z durante el seguimiento ≥ 1 .
3. Aneurisma pequeño: ≥ 2.5 a <5 .
4. Aneurisma mediano: ≥ 5 a <10 , y una dimensión total de <8 mm.
5. Aneurisma grande o gigante: ≥ 10 , o una dimensión total de ≥ 8 mm.

La **ecocardiografía** debe realizarse en el momento del diagnóstico y otra vez a las 2-3 semanas de la enfermedad. Si los resultados son normales, debería repetirse el estudio a las 6-8 semanas del inicio de la enfermedad. Si los resultados de estos estudios o de los iniciales son anómalos o el paciente tiene síntomas o fiebre recurrentes, pueden ser necesarios otros estudios o ecocardiografías más frecuentes. A los pacientes que no presenten AAC durante toda la enfermedad es recomendable realizarles una ecocardiografía y un lipidograma al año siguiente. Después de este tiempo, estaría justificada una evaluación periódica cardiológica preventiva, y algunos expertos recomiendan un seguimiento cardiológico cada 5 años. En los pacientes con AAC, el tipo de prueba y la frecuencia de las consultas de seguimiento cardiológico se adaptan al estado coronario del paciente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EK se basa en la presencia de signos clínicos característicos. En la **EK clásica**, los criterios diagnósticos requieren la presencia de fiebre durante al menos 4 días y al menos cuatro o cinco de las demás

características principales de la enfermedad (v. [tabla 191.1](#)). El diagnóstico de la EK debe realizarse en los primeros 10 días, e idealmente en los primeros 7, desde inicio de la fiebre para mejorar los resultados de la arteria coronaria. En la **EK atípica o incompleta**, los pacientes tienen fiebre persistente pero menos de cuatro de los cinco signos clínicos característicos. En estos pacientes, los datos ecocardiográficos y de laboratorio pueden ayudar en el diagnóstico ([fig. 191.10](#)). Los casos incompletos son más frecuentes en los lactantes, que también tienen un mayor riesgo de presentar AAC. Los casos ambiguos deberían remitirse a un centro con experiencia en el diagnóstico de la EK. El establecimiento del diagnóstico con una pronta instauración del tratamiento es esencial para evitar una posible afectación devastadora de las arterias coronarias. Por este motivo, *está recomendado que a cualquier lactante con 6 meses o menos con fiebre de 7 días o más de origen desconocido se le realice una ecocardiografía para evaluar las arterias coronarias*.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los adenovirus, el sarampión y la escarlatina encabezan la lista de las infecciones infantiles frecuentes que se parecen a la EK ([tabla 191.2](#)). Los niños con adenovirus suelen tener faringitis y conjuntivitis exudativas, lo que permite diferenciarlos de la EK. Un problema clínico frecuente es distinguir la **escarlatina** de la EK en un niño que es portador de un estreptococo del grupo A. Los pacientes con escarlatina suelen mostrar una respuesta clínica rápida al tratamiento antibiótico apropiado. Este tipo de tratamiento durante 24-48 horas con una nueva valoración clínica suele aclarar el diagnóstico. Además, las manifestaciones oculares son muy raras en la faringitis estreptocócica del grupo A y pueden ayudar en el diagnóstico de la EK.

Los rasgos del **sarampión** que lo distinguen de la EK son la conjuntivitis exudativa, las manchas de Koplik, el exantema que empieza en la cara, en la línea del pelo y detrás de los pabellones auriculares, y la leucopenia. La **linfadenitis cervical** puede ser el diagnóstico inicial en los niños que finalmente resultan tener una EK. Infecciones menos frecuentes como la



Fig. 191.10 Evaluación de la sospecha de enfermedad de Kawasaki (EK) incompleta. ¹Sin criterios de referencia para el diagnóstico de EK, este algoritmo no puede basarse en pruebas sino que representa la opinión informada de un comité de expertos. Debería pedirse la opinión de un experto en cualquier momento si es necesario. ²Los hallazgos clínicos de la EK se enumeran en la [tabla 191.1](#). Las características que sugieren otro diagnóstico deben considerarse incluyendo la conjuntivitis exudativa, la faringitis exudativa, las lesiones intraorales ulcerosas, los exantemas ampollosos o vesiculares, la adenopatía generalizada y la esplenomegalia. ³Los lactantes con ≤ 6 meses son más propensos a desarrollar fiebre prolongada sin otro criterio clínico de EK; estos lactantes están en un riesgo particularmente alto de desarrollar anomalías en las arterias coronarias. ⁴La ecocardiografía se considera positiva para el objetivo de este algoritmo si se cumplen una de las 3 condiciones: puntuación z de la arteria coronaria descendente anterior izquierda o la arteria coronaria derecha ≥ 2.5 ; se observa el aneurisma de arteria coronaria; o si existen ≥ 3 de otras características indicativas, entre ellas la reducción de la función ventricular izquierda, la insuficiencia mitral, el derrame pericárdico o la puntuación z en la arteria coronaria descendente anterior o en la arteria coronaria derecha de 2-2.5. ⁵Si el ecocardiograma es positivo debería administrarse el tratamiento antes de transcurridos 10 días desde el inicio de la fiebre o tras el décimo día de fiebre en presencia de signos clínicos y de laboratorio de inflamación (proteína C reactiva [PCR], velocidad de sedimentación global [VSG]) en curso. ⁶La descamación típica empieza bajo el lecho ungual de los dedos de las manos y de los dedos de los pies. ALT, alanina transaminasa. (De McCrindle BW, Rowley A, Newburger JW, et al: *Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association*, Circulation 135(17):e927-e999, 2017, Fig 2, p e937.)

Tabla 191.2

Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Kawasaki

INFECCIONES VÍRICAS*

Adenovirus
Enterovirus
Sarampión
Virus de Epstein-Barr
Citomegalovirus

INFECCIONES BACTERIANAS

Escarlatina
Fiebre manchada de las Montañas Rocosas
Leptospirosis
Linfadenitis cervical bacteriana ± flemón retrofaríngeo
Meningococcemia
Infección del tracto urinario

ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA

Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico
Enfermedad de Behçet
Fiebre reumática

OTRAS

Síndromes de shock tóxico
Síndrome de la piel escalada estafilocócico
Síndrome de activación del macrófago
Reacciones de hipersensibilidad a los fármacos
Síndrome de Stevens-Johnson
Meningitis aséptica

*La detección de un virus no excluye la enfermedad de Kawasaki en presencia de las características clínicas principales (v. tabla 191.1)

fiebre manchada de las Montañas Rocosas y la leptospirosis se confunden a veces con la EK. La **fiebre manchada de las Montañas Rocosas** es una infección bacteriana potencialmente mortal y no deben evitarse los antibióticos adecuados si se considera este diagnóstico. Las características que la distinguen son las migrañas y las cefaleas al inicio, el exantema centripeto y las petequias en las palmas y las plantas. La **leptospirosis** también puede ser una enfermedad de una gravedad considerable. Los factores de riesgo son la exposición al agua contaminada con la orina de los animales infectados. La descripción clásica de la leptospirosis es la de una enfermedad bifásica con pocos días asintomáticos entre un periodo inicial de fiebre y cefaleas y una última fase con insuficiencia renal y hepática. Por el contrario, los pacientes con EK tienen días consecutivos de fiebre en el momento del diagnóstico y raramente presentan insuficiencia renal o hepática.

Los niños con EK y miocarditis pronunciada pueden mostrar hipotensión con un cuadro clínico similar al del **síndrome de shock tóxico**. Las características del síndrome de shock tóxico que no suelen verse en la EK son la insuficiencia renal, las coagulopatías, la pancitopenia y la miositis. Las reacciones de hipersensibilidad a los fármacos, como el síndrome de Stevens-Johnson, comparten las mismas características con la EK. Las reacciones a los fármacos como la presencia de un edema periorbitario, las úlceras orales y la VSG normal o mínimamente elevada no aparecen en la EK. La **artritis idiopática juvenil (AIJ) de inicio sistémico** también se caracteriza por fiebre y exantemas, pero las manifestaciones físicas son la linfadenopatía difusa y la hepatosplenomegalia. Se exige que se produzca una artritis en algún momento en la evolución de la enfermedad para formular el diagnóstico, pero puede no estar presente en la primera semana de la enfermedad. Las observaciones de laboratorio son la coagulopatía, las concentraciones elevadas del producto de degradación de la fibrina y la hiperferritinemia. Curiosamente, se han publicado casos de niños con AIJ de inicio sistémico que presentan signos ecocardiográficos de AAC. También se han descrito aneurismas coronarios en la enfermedad de Behçet, la infección primaria por citomegalovirus y la meningococcemia.

TRATAMIENTO

A los pacientes con una EK grave se les debería tratar con 2 g/kg de IGIV en infusión única, normalmente administrada durante 10-12 horas en los primeros 10 días de la enfermedad y mejor lo antes posible (tabla 191.3). Además, se debe administrar una dosis de moderada (30-50 mg/kg/día cada 6 h) a alta (80-100 mg/kg/día cada 6 h) de aspirina hasta que el paciente esté afebril, luego disminuir a dosis antiagregante. No se deben administrar otros AINE durante el tratamiento con aspirina, porque pueden bloquear la acción

Tabla 191.3

Tratamiento de la enfermedad de Kawasaki

ESTADIO AGUDO

Inmunoglobulinas intravenosas, 2 g/kg a lo largo de 10-12 h
y
Ácido acetilsalicílico, 30-50 mg/kg/día o 80-100 mg/kg/día v.o. cada 6 h hasta que el paciente esté afebril durante al menos 48 h

ESTADIO DE CONVALESCENCIA

Ácido acetilsalicílico, 3-5 mg/kg v.o. una vez al día hasta 6-8 semanas después del inicio de la enfermedad si hallazgos coronarios normales a lo largo de la evolución

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO PARA PACIENTES CON ANOMALÍAS CORONARIAS

Ácido acetilsalicílico, 3-5 mg/kg v.o. una vez al día
Clopidogrel, 1 mg/kg/día (máximo: 75 mg/día)
La mayoría de los expertos añade warfarina o heparina de bajo peso molecular a todos los pacientes con un riesgo particularmente alto de trombosis

TROMBOSIS CORONARIA AGUDA

Tratamiento fibrinolítico rápido con activador del plasminógeno tisular u otros fármacos trombolíticos bajo la supervisión de un cardiólogo pediátrico

de la aspirina. Se desconoce el mecanismo de acción de las IGIV en la EK, pero el tratamiento provoca una defervescencia y la resolución de los signos clínicos de la enfermedad en aproximadamente el 85% de los pacientes. La prevalencia de la enfermedad coronaria, del 20-25% en los niños tratados solo con ácido acetilsalicílico, es <5% en aquellos tratados con IGIV y ácido acetilsalicílico en los primeros 10 días de la enfermedad. Habría que considerar firmemente tratar a los pacientes con fiebre persistente, dimensiones de las arterias coronarias anormales o signos de inflamación sistémica diagnosticados después de llevar ya 10 días con fiebre. La dosis de ácido acetilsalicílico suele reducirse de la dosis antiinflamatoria a la antitrombótica (3-5 mg/kg/día en una sola dosis) después de que el paciente haya estado sin fiebre 48 horas. Se continúa con ácido acetilsalicílico por su efecto antitrombótico hasta 6 y 8 semanas después del inicio de la enfermedad y más tarde se interrumpe en los pacientes con una ecocardiografía normal durante toda la evolución de su enfermedad. Los pacientes con AAC continúan el tratamiento con ácido acetilsalicílico y pueden necesitar anticoagulantes, dependiendo del grado de la dilatación coronaria (v. más adelante).

Se han utilizado los **corticoides** como tratamiento primario con la primera dosis de IGIV con la esperanza de mejorar los resultados coronarios. Un ensayo norteamericano que usó un solo pulso de metilprednisolona intravenosa (30 mg/kg) con IGIV como tratamiento primario, no mejoró los resultados coronarios. Sin embargo, un ensayo realizado en Japón con la puntuación de Kobayashi para identificar a los niños de riesgo alto demostró una mejoría de los resultados coronarios con un régimen de prednisolona (2 mg/kg) más IGIV como tratamiento primario. Además, una revisión sistemática y un metaanálisis de 16 estudios comparativos demostraron que el tratamiento temprano con corticoides mejoró los resultados de la arteria coronaria en niños con EK. A pesar de estos resultados prometedores, la administración de corticoides, como tratamiento primario, a todos los niños con EK espera el desarrollo de una puntuación del riesgo que identifique a los niños de riesgo alto en una población multirracial.

La **EK resistente a IGIV** se produce en aproximadamente el 15% de los pacientes y se define por la fiebre persistente o recrudesciente 36 horas después de la terminación de la infusión de IGIV inicial. Los pacientes con resistencia a IGIV tienen un riesgo mayor de sufrir AAC. Las opciones terapéuticas para niños con resistencia a IGIV incluyen una segunda dosis de IGIV (2 g/kg), un ciclo de reducción gradual de corticosteroides y/o infliximab (tabla 191.4). Para los pacientes más gravemente afectados con aneurismas coronarios agrandados, se pueden administrar terapias adicionales como ciclosporina o ciclofosfamida, consultando a especialistas en reumatología y cardiología pediátrica.

COMPLICACIONES

Los pacientes con EK y aneurismas pueden presentar un infarto de miocardio, angina y muerte súbita. Por este motivo, los medicamentos antitrombóticos son la piedra angular del tratamiento para niños con enfermedad coronaria. El tratamiento con aspirina se continúa de forma indefinida en niños con aneurismas coronarios. Cuando los aneurismas son de tamaño

Tabla 191.4 Opciones de tratamiento para pacientes resistentes a IGIV con enfermedad de Kawasaki*

MEDICAMENTO	DESCRIPCIÓN	DOSIS
ADMINISTRADO CON MÁS FRECUENCIA		
IGIV: 2. ^a infusión IGIV + prednisolona	IG políclonal IGIV + corticoides	2 g/kg i.v. IGIV: 2 g/kg i.v. + prednisolona 2 mg kg ⁻¹ d ⁻¹ i.v cada 8 h hasta que esté afebril, después prednisolona oral hasta que se normalice la PCR, luego disminuir durante 2-3 semanas
Infliximab	Anticuerpo monoclonal anti-TNF α	Infusión única: 5 mg/kg i.v. durante 2 h
TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS		
Ciclosporina	Inhibidor de la vía de la calcineurina-NFAT	i.v.: 3 mg kg ⁻¹ d ⁻¹ cada 12 h v.o.: 4-8 mg kg ⁻¹ d ⁻¹ cada 12 h ajustar dosis para alcanzar un mínimo de 50-150 ng/ml; nivel máximo a las 2 h de 300-600 ng/ml
Anakinra Ciclofosfamida	Antagonista del receptor de IL-1 β recombinante Agente alquilante que bloquea la replicación del ADN	2-6 mg kg ⁻¹ d ⁻¹ s.c. 2 mg kg ⁻¹ d ⁻¹ i.v.
Recambio de plasma	Reemplazo del plasma con albúmina	No aplicable

*La resistencia a IGIV se define como fiebre persistente o recidivante al menos durante 36 horas y <7 días después de completar la primera infusión de IGIV. Los 3 tratamientos principales se han utilizado con mayor frecuencia, aunque no se ha realizado ningún ensayo de efectividad comparativa. No se recomienda el tratamiento con corticosteroides en dosis altas. Los tratamientos alternativos se han utilizado en un número limitado de pacientes con EK.

IG, inmunoglobulina; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; IL, interleucina; i.v., intravenoso; NFAT, factor nuclear de las células T activadas; PCR, proteína C reactiva; TNF, factor de necrosis tumoral; v.o., oral.

moderado, a veces se administra tratamiento doble antiagregante. Para aquellos con aneurismas grandes o gigantes, se añade a la aspirina anticoagulación con warfarina o heparina de bajo peso molecular. Para la trombosis aguda que puede producirse en una arteria coronaria aneurismática o estenosada, el tratamiento trombolítico puede salvar la vida.

El seguimiento a largo plazo de los pacientes con aneurismas de arteria coronaria se adapta al estado coronario pasado (es decir, al peor) y al actual, con un programa de pruebas recomendado en la declaración científica de la AHA de 2017 sobre la enfermedad coronaria. Las pruebas pueden incluir ecocardiografía, evaluación de isquemia inducible, pruebas de imagen avanzada (TC, RM o angiografía invasiva), asesoramiento sobre actividad física y evaluación y manejo de factores de riesgo cardiovascular. Los pacientes con estenosis de la arteria coronaria e isquemia inducible pueden tratarse con un injerto con derivación arterial coronaria (IDAC) o por cateterismo, incluyendo la eliminación rotacional coronaria transluminal percutánea, la aterectomía coronaria direccional y la colocación de endoprótesis vasculares.

Los pacientes que reciben tratamientos prolongados con ácido acetilsalicílico deberían vacunarse una vez al año para reducir el riesgo del síndrome de Reye. El ácido acetilsalicílico puede sustituirse por otro antiagregante durante 6 semanas tras la vacuna de la varicela. Debido a que las IGIV pueden interferir con la respuesta inmunitaria frente a las vacunas con virus vivos por el anticuerpo antivírico específico, las vacunas del sarampión-parotiditis-rubéola y la varicela generalmente deberían retrasarse hasta 11 meses después de administrar las IGIV. No es necesario retrasar otras vacunas de microorganismos muertos.

PRONÓSTICO

La gran mayoría de los pacientes con EK recuperan su estado de salud normal, y un tratamiento oportuno reduce el riesgo de aneurismas coronarios a menos del 5%. La EK grave recidiva en el 1-3% de los casos. El pronóstico de los pacientes con AAC depende de la gravedad de la enfermedad coronaria; por tanto, las recomendaciones en cuanto al seguimiento y tratamiento se estratifican según el estado de las arterias coronarias. La mortalidad publicada es muy baja, generalmente <1%. En general, el 50% de los aneurismas de las arterias coronarias regresa a su diámetro de luz normal 1-2 años después de la enfermedad; los aneurismas más pequeños son los que tienen más probabilidad de remitir. La ecografía intravascular ha demostrado que la regresión de los aneurismas está asociada al engrosamiento acentuado de la íntima y a un comportamiento funcional anómalo de la pared del vaso. Es improbable que los aneurismas gigantes recuperen su luz normal y es más probable que provoquen una trombosis o una estenosis. Puede ser necesario un IDAC si se da isquemia inducible; esto se logra mejor con el uso de injertos arteriales, que crecen con el niño y tienen más probabilidades que los injertos venosos de permanecer permeables a largo plazo. En algunos casos poco frecuentes ha sido necesario el trasplante cardíaco por no ser posible la revascularización debido a estenosis coronarias distales, aneurismas distales o miocardiopatía isquémica grave. Un estudio japonés comunicó los resultados en pacientes adultos con antecedentes de EK y aneurismas

gigantes. Estos pacientes precisaron múltiples intervenciones cardíacas y quirúrgicas, pero la supervivencia a los 30 años se acercó al 90%.

No está claro si los niños que tienen EK y una ecocardiografía normal a lo largo de su enfermedad presentan un riesgo alto de sufrir una cardiopatía atherosclerótica en la vida adulta. Los estudios de disfunción endotelial en niños con antecedentes de EK y dimensiones coronarias normales han proporcionado resultados conflictivos. Sin embargo, datos tranquilizadores indican que la mortalidad estandarizada entre adultos japoneses que han tenido EK en la infancia sin aneurismas es indistinguible de la que tiene lugar en la población general. A todos los niños con EK se les deben dar consejos prácticos respecto a una dieta cardiosaludable, un nivel adecuado de ejercicio, la evitación del tabaco y el control intermitente de los lípidos. Entre los niños con aneurismas coronarios, la AHA recomienda umbrales de tratamiento para los factores de riesgo de cardiopatía atherosclerótica que son menores que los de la población normal.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 192

Vasculitis

Vidya Sivaraman, Edward C. Fels
y Stacy P. Ardoín

La vasculitis infantil abarca un amplio espectro de enfermedades que comparten la inflamación de los vasos sanguíneos como mecanismo fisiopatológico central. La patogenia de las vasculitis suele ser idiopática. Algunas formas se asocian a microorganismos infecciosos y a fármacos, mientras que otras pueden producirse en el marco de enfermedades autoinmunitarias preexistentes. El patrón de la lesión de los vasos da una idea de la forma de vasculitis y sirve de encuadre para perfilar los distintos síndromes vasculíticos. La distribución de la lesión vascular abarca los *vasos pequeños* (capilares, arteriolas y vérulas poscapilares), los *vasos medianos* (arterias renales, vasos mesentéricos y arterias coronarias) y los *vasos grandes* (la aorta y sus ramificaciones proximales) (fig. 192.1). Además de esto, algunas formas de vasculitis de los vasos pequeños se caracterizan por la presencia de **anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos** (ANCA), mientras que otras se asocian al depósito de **complejos inmunitarios** en los tejidos afectados. Para clasificar la vasculitis se emplea la combinación de las características clínicas, el aspecto histológico de los vasos afectados y los datos de laboratorio (tablas 192.1 a 192.3). Un sistema de nomenclatura desarrollado en la International Chapel Hill Consensus Conference de

Fig. 192.1 Distribución de la afectación de los vasos en la vasculitis de vasos grandes, medianos y pequeños. Existe un solapamiento sustancial con respecto a la afectación arterial, y las 3 categorías principales de vasculitis pueden afectar a arterias de cualquier tamaño. La vasculitis de grandes vasos afecta las arterias grandes con más frecuencia que otras vasculitis. La vasculitis de vasos medianos afecta predominantemente a las arterias medianas. La vasculitis de vasos pequeños afecta predominantemente a los vasos pequeños, pero las arterias y venas medianas pueden verse afectadas, aunque el complejo inmunitario de la vasculitis de vasos pequeños rara vez afecta a las arterias. No se muestra la vasculitis de vasos variables, que puede afectar cualquier tipo de vaso, desde la aorta hasta las venas. El diagrama muestra (de izquierda a derecha) aorta, arteria grande, arteria mediana, arteria pequeña/arteriola, capilar, vérula y vena. ANCA, anticuerpo contra el citoplasma de neutrófilos; MBG, membrana basal glomerular. (De Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, Arthritis Rheum 65[1]:1-11, 2013, Fig 2, p 4.)

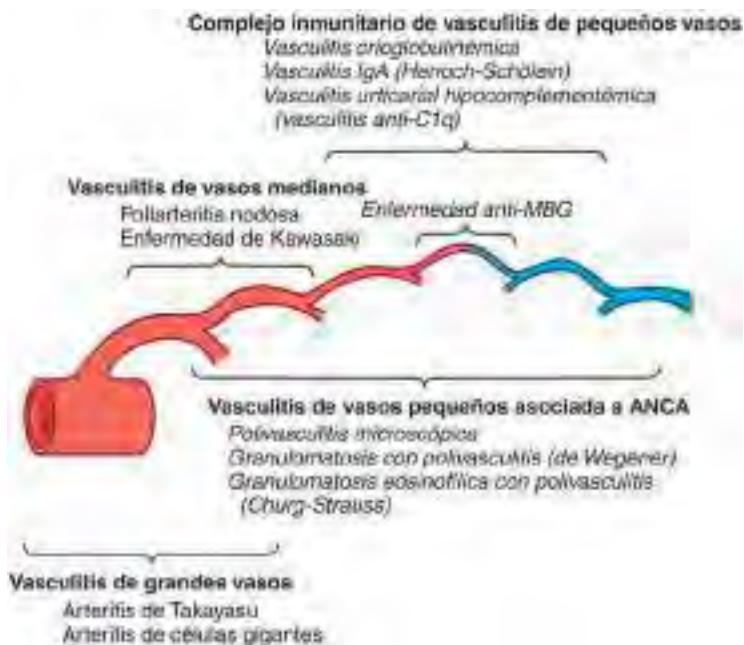


Tabla 192.1 Clasificación de las vasculitis infantiles

NOMENCLATURA DE LAS VASCULITIS DE LA CHAPEL HILL CONSENSUS CONFERENCE DE 2012	
I.	Vasculitis de grandes vasos
	Arteritis de Takayasu
	Arteritis de células gigantes
II.	Vasculitis de vasos medianos
	Poliarteritis nodosa
	Enfermedad de Kawasaki
III.	Vasculitis de vasos pequeños
	Vasculitis asociada a anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCA)
	• Polivasculitis microscópica
	• Granulomatosis con polivasculitis
	• Granulomatosis eosinofílica con polivasculitis
	Complejo inmunitario de vasculitis de vasos pequeños
	• Enfermedad de la membrana basal glomerular (anti-MBG)
	• Vasculitis por IgA (púrpura de Henoch-Schönlein)
	• Vasculitis urticarial hipocomplementémica
IV.	Vasculitis de vasos variable
	Enfermedad de Behçet
	Síndrome de Cogan
V.	Vasculitis de un solo órgano
	Vasculitis leucocitoclástica cutánea
	Arteritis cutánea
	Vasculitis primaria del sistema nervioso central
	Aortitis aislada
	Otros
VI.	Vasculitis asociada a enfermedad sistémica
	Vasculitis por lupus
	Vasculitis reumatoide
	Vasculitis sarcoide
	Otros
VII.	Vasculitis asociada a etiología probable
	Vasculitis crioglobulinémica asociada al virus de la hepatitis C
	Vasculitis asociada al virus de la hepatitis B
	Aortitis asociada a sífilis
	Vasculitis del complejo inmunitario asociada a fármacos
	Vasculitis asociada a ANCA asociada a fármacos
	Vasculitis asociada a cáncer
	Otros

CLASIFICACIÓN DE LA VASCULITIS INFANTIL DE LA EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM/PEDIATRIC RHEUMATOLOGY EUROPEAN SOCIETY	
Vasculitis de vasos predominantemente grandes	Arteritis de Takayasu
Vasculitis de vasos predominantemente medianos	Poliarteritis nudosa infantil
	Poliarteritis nudosa cutánea
	Enfermedad de Kawasaki
Vasculitis de vasos predominantemente pequeños	Granulomatosas:
	• Granulomatosis con polivasculitis (granulomatosis de Wegener)*
	• Granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (síndrome de Churg-Strauss)*
No granulomatosas:	
	• Polivasculitis microscópica*
	• Púrpura de Henoch-Schönlein (vasculitis por IgA)
	• Vasculitis leucocitoclástica cutánea aislada
	• Vasculitis urticarial hipocomplementémica
Otras vasculitis	
	Enfermedad de Behçet
	Vasculitis secundaria a infección (incluida la poliarteritis nodosa asociada a hepatitis B), tumores malignos y fármacos (incluida la vasculitis por hipersensibilidad)
	Vasculitis asociada con enfermedad del tejido conectivo
	Vasculitis aislada del sistema nervioso central
	Síndrome de Cogan
	Sin clasificar

*Asociadas a un anticuerpo contra citoplasma del neutrófilo.

Adaptada de Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides, Arthritis Rheum 65:1-11; 2013; y Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II. Final classification criteria, Ann Rheum Dis 69:798-806; 2010.

Tabla 192.2 Características que sugieren un síndrome vasculítico

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS		CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO	
Fiebre, pérdida de peso, fatiga de origen desconocido		Aumento de la velocidad de sedimentación globular o nivel de proteína C reactiva	
Lesiones cutáneas (púrpura palpable, urticaria fija, livedo reticularis, nódulos, úlceras)		Leucocitosis, anemia, trombocitosis	
Lesiones neurológicas (dolor de cabeza, mononeuritis múltiple, lesiones focales del sistema nervioso central)		Eosinofilia	
Artralgia o artritis, mialgia o miositis, serositis		Anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos	
Hipertensión, hematuria, insuficiencia renal		Antígeno relacionado con el factor VIII elevado (factor von Willebrand)	
Infiltrados pulmonares o hemorragia		Crioglobulinemia	
Isquemia miocárdica, arritmias		Complejos inmunitarios circulantes	
		Hematuria	

De Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 7, Philadelphia, 2016, Elsevier Saunders.

Tabla 192.3 Características clinicopatológicas de las vasculitis en la infancia

SÍNDROME	FRECUENCIA	VASOS AFECTADOS	CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS
POLIARTERITIS			
Poliarteritis nodosa	Infrecuente	Arterias musculares pequeñas y de tamaño medio, y algunas veces arteriolas	Segmentaria focal (a menudo cerca de las bifurcaciones); necrosis fibrinoide; microaneurismas gastrointestinales, renales; lesiones en varios estadios de evolución
Enfermedad de Kawasaki	Frecuente	Arterias coronarias y otras musculares	Trombosis, fibrosis, aneurismas, especialmente de los vasos coronarios
VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA			
Púrpura de Henoch-Schönlein (vasculitis con IgA)	Frecuente	Arteriolas y vérulas, a menudo arterias pequeñas y venas	Leucocitoclastia; células mixtas, eosinofilia, depósitos de IgA en los vasos afectados
Vasculitis por hipersensibilidad	Infrecuente	Arteriolas y vérulas	Leucocitoclástica o linfocítica, eosinofílicas diversas, en ocasiones granulomatosa; lesiones extensas en el mismo estadio de evolución
VASCULITIS GRANULOMATOSA			
Granulomatosis con polivasculitis (granulomatosis de Wegener)	Infrecuente	Venas y arterias pequeñas, en ocasiones vasos más grandes	Las vías respiratorias altas y bajas, glomerulonefritis granulomatosa necrosante
Granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (síndrome de Churg-Strauss)	Infrecuente	Venas y arterias pequeñas, a menudo arteriolas y vérulas	Granulomas extravasculares necrosantes; afectación pulmonar; eosinofilia
ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES			
Arteritis de Takayasu	Inusual	Arterias grandes	Inflamación granulomatosa, células gigantes; aneurismas, disección
Arteritis temporal	Infrecuente	Arterias grandes y de tamaño medio	Inflamación granulomatosa, arterias de células gigantes

Adaptada de Cassidy JT, Petty RE: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 6, Philadelphia, 2011, Elsevier Saunders.

2012 ha propuesto utilizar el diagnóstico anatomicopatológico en lugar de los epónimos de la nomenclatura de vasculitis. Por ejemplo, la púrpura de Henoch-Schönlein se denominaría vasculitis por IgA. Además, los criterios de clasificación aprobados por la European League Against Rheumatism, Pediatric Rheumatology International Trial Organization, y la Pediatric Rheumatology European Society (EULAR/PRINTO/PRES) se han validado en la vasculitis infantil ([tabla 192.1](#)).

La vasculitis infantil varía de una enfermedad relativamente benigna y que remite espontáneamente como la púrpura de Henoch-Schönlein a una enfermedad muy grave con afectación de los órganos diana como se ve en la granulomatosis con polivasculitis (antes granulomatosis de Wegener). La vasculitis suele manifestarse como una enfermedad multisistémica heterogénea. Aunque algunas características como la púrpura son fácilmente identificables, otras como la hipertensión secundaria a la oclusión de la arteria renal o la glomerulonefritis pueden ser más sutiles. Por último, la clave para reconocer la vasculitis se apoya en gran medida en el reconocimiento del patrón. Para confirmar el diagnóstico de la vasculitis es necesario demostrar la lesión de los vasos y la inflamación en la biopsia o en la radiografía vascular.

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

192.1 Púrpura de Henoch-Schönlein

Vidya Sivaraman, Edward C. Fels
y Stacy P. Ardoín

La púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) es la vasculitis más frecuente en la infancia y se caracteriza por una vasculitis leucocitoclástica y el depósito de inmunoglobulina A en los vasos pequeños en la piel, las articulaciones, el tubo digestivo y el riñón. Según la nomenclatura de la Chapel Hill Consensus Conference de 2012, la PHS también se conoce como **vasculitis por IgA**, debido a la presencia de vasculitis con predominio de depósitos de IgA que afectan a los vasos pequeños.

EPIDEMIOLOGÍA

La PHS aparece en todo el mundo y afecta a la totalidad de los grupos étnicos, pero es más frecuente en poblaciones blancas y asiáticas. Se estima que su incidencia es de 14-20/100.000 niños por año y afecta a más varones que mujeres, con una proporción hombre:mujer de 1,2-1,8:1. Aproximadamente el 90% de los casos de PHS se produce en niños, generalmente entre los 3 y los 10 años de edad. La PHS es mucho menos frecuente en los adultos, en los que se suelen dar complicaciones graves y crónicas. Es más habitual



Fig. 192.2 Joven con púrpura de Henoch-Schönlein. **A**, Púrpura palpable característica en las extremidades inferiores. **B**, Biopsia cutánea de una lesión que muestra la inmunofluorescencia directa de la IgA (flechas) dentro de las paredes de los capilares dérmicos.

durante el invierno y la primavera y es inusual en los meses de verano. Se han descrito muchos casos de PHS después de una infección respiratoria de las vías altas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las biopsias cutáneas muestran **vasculitis leucocitoclástica** de los capilares dérmicos y las vénulas poscapilares. Los infiltrados inflamatorios son de neutrófilos y monocitos. El estudio histopatológico renal suele mostrar una glomerulonefritis endocapilar proliferativa, que varía de un proceso segmentario focal a una afectación extensa en medias lunas. En todos los tejidos, la inmunofluorescencia identifica el depósito de IgA en las paredes de los vasos pequeños (fig. 192.2), acompañada en menor extensión por el depósito de C3, fibrina e IgM.

PATOGENIA

La patogenia exacta de la PHS sigue siendo desconocida. Debido a la estacionalidad de la PHS y a la frecuencia elevada de infecciones respiratorias de vías altas, se sospecha que hay un desencadenante infeccioso como el estreptococo β -hemolítico del grupo A, *Staphylococcus aureus*, micoplasma y adenovirus. La observación frecuente del depósito de IgA, específicamente IgA₁, indica que la PHS es una enfermedad mediada por inmunocomplejos IgA y por IgA. En ocasiones, la PHS se agrupa en familias, lo que indica un componente genético. Los alelos HLA-B34 y HLA-DRB1*01 se han vinculado a la nefritis de la PHS. Los pacientes con fiebre mediterránea familiar, síndromes con fiebre periódica hereditarios y deficiencias del complemento tienen un mayor riesgo de sufrir una PHS, lo que indica que podría contribuir una alteración de la regulación inmunitaria de origen genético.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La característica distintiva de la PHS es su **exantema**: la púrpura palpable empieza con máculas rosadas o habones y evoluciona a petequias, púrpura palpable o equimosis extensa. A veces se producen ampollas y úlceras. Las lesiones cutáneas suelen ser simétricas y aparecen en zonas en declive (en las extremidades inferiores), zonas de extensión de las extremidades superiores o en puntos de presión (en las nalgas) (figs. 192.2 y 192.3). Las lesiones cutáneas aparecen a menudo en grupos, suelen durar entre 3-10 días y pueden volver a aparecer pasados 4 meses desde la presentación inicial. También es frecuente el edema subcutáneo localizado en el dorso de las manos y los pies, la zona periorbitaria, los labios, el escroto o el cuero cabelludo.

La afectación osteomuscular, que abarca la artritis y las artralgias, es frecuente y ocurre en más del 75% de los niños con PHS. La artritis tiende a ser autolimitada y oligoarticular, con una predilección por las articulaciones grandes como las rodillas y los tobillos, y no provoca deformidades. La hinchazón periartricular y la sensibilidad sin eritema o derrames son comunes. Suelen resolverse en 2 semanas, pero puede recidivar.

Las manifestaciones digestivas aparecen en más del 80% de los niños afectados y son dolor abdominal, vómitos, diarrea, ileo paralítico y melena.



Fig. 192.3 Púrpura de Henoch-Schönlein. (De Korting GPV: Hautkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen, ed 3, Stuttgart, 1982, FK Schattauer Verlag.)

La invaginación intestinal y la isquemia mesentérica o la perforación son complicaciones infrecuentes pero serias. No suele ser necesaria la evaluación endoscópica, pero puede identificar la vasculitis del tubo digestivo.

La afectación renal se produce en más del 30% de los casos y se manifiesta con hematuria microscópica, proteinuria, hipertensión, nefritis evidente, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda o crónica. Sin embargo, la progresión a una enfermedad renal terminal (ERT) es infrecuente en los niños (1-2%) (v. cap. 538.3). Las manifestaciones renales pueden retrasarse varios meses después de la enfermedad inicial, por lo que es necesario un seguimiento estrecho con análisis de orina y control de la presión arterial.

También suelen aparecer manifestaciones neurológicas en la PHS causadas por la hipertensión (síndrome de encefalopatía posterior reversible) o la vasculitis del sistema nervioso central (SNC) incluyendo hemorragias cerebrales, convulsiones, cefaleas, bajo nivel de conciencia, neuropatías craneales o periféricas y cambios conductuales. Otras manifestaciones posibles y menos frecuentes son enfermedad ocular inflamatoria, carditis, hemorragias pulmonares, orquítis y torsión testicular.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la PHS es clínico y suele estar claro cuando se observa el exantema típico. Sin embargo, en al menos el 25% de los casos el exantema aparece después de otras manifestaciones, lo que hace que el diagnóstico temprano sea un reto. La tabla 192.4 resume los criterios de la EULAR/PRES para la clasificación de la PHS. La mayoría de pacientes no tienen fiebre.

Su **diagnóstico diferencial** depende de la afectación de órganos específicos, pero suele incluir otras vasculitis de los vasos pequeños, infecciones, glomerulonefritis postestreptocócica, síndrome hemolítico-urémico, coagulopatías y otros procesos intraabdominales agudos. Trastornos adicionales en el diagnóstico diferencial incluyen síndrome purpúrico papular en guante y calcetín, lupus eritematoso sistémico (LES), otras vasculitis (urticarial, por hipersensibilidad), y trombocitopenia.

El **edema hemorrágico agudo (EHA) infantil**, una vasculitis leucocitoclástica cutánea aislada que afecta a lactantes menores de 2 años, tiene manifestaciones clínicas parecidas a las de la PHS. El EHA se manifiesta con fiebre, edema doloroso en la cara, el escroto, las manos y los pies, y

Tabla 192.4

Criterios de clasificación de la púrpura de Henoch-Schönlein*

CRITERIOS DE LA EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM/PEDIATRIC RHEUMATOLOGY EUROPEAN SOCIETY[†]

Debe haber púrpura palpable (sin coagulopatía o trombocitopenia) y uno o más de los criterios siguientes:

- Dolor abdominal (agudo, difuso, cólico)
- Artritis o artralgias
- Biopsia del tejido afectado que demuestre el depósito predominante de inmunoglobulina A
- Afectación renal (proteinuria >3 g/24 h), hematuria o cilindros de eritrocitos

*Los criterios de clasificación se emplean para la investigación y no están validados para el diagnóstico clínico.

[†]Desarrollado solo para su uso en poblaciones pediátricas.

Adaptada de Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria, Ann Rheum Dis 69:798-806, 2010.



Fig. 192.4 Edema hemorrágico agudo infantil. Lesiones típicas en el brazo de un lactante. (De Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB: Textbook of neonatal dermatology, Philadelphia, 2001, WB Saunders.)

equimosis (generalmente mayor que la púrpura de la PHS) en la cara y las extremidades (fig. 192.4). No afecta al tronco, pero pueden verse petequias en las mucosas. El paciente suele tener buen aspecto excepto por el exantema. El número de plaquetas es normal o elevado, y los resultados de los análisis de orina son normales. La edad más joven, la naturaleza de las lesiones, la falta de afectación de otros órganos y una biopsia pueden ayudar a distinguir el EHA infantil de la PHS.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio no son diagnósticas de la PHS. Los resultados frecuentes pero inespecíficos incluyen la leucocitosis, la trombocitosis, la anemia y las elevaciones de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de la proteína C reactiva (PCR). *El recuento de plaquetas es normal en la PHS.* Suele encontrarse sangre oculta en las muestras de heces. Las concentraciones séricas de albúmina pueden estar bajas debido a la pérdida proteínica renal o intestinal. Las pruebas de detección de autoanticuerpos, como los anticuerpos antinucleares (ANA), no son útiles desde el punto de vista diagnóstico excepto para excluir otras enfermedades. Los valores séricos

de la IgA suelen estar elevados, pero no se miden siempre. Es necesario evaluar la afectación renal mediante la presión arterial, los análisis de orina y la creatinina sérica.

Las ecografías se usan a menudo en la afectación digestiva para evaluar el edema de la pared intestinal o la aparición poco frecuente de una invaginación asociada. También puede emplearse el enema con bario para diagnosticar y tratar la invaginación. Aunque no suelen ser necesarias en la PHS típica, las biopsias cutáneas y renales pueden proporcionar una información diagnóstica importante, particularmente en los casos atípicos o graves, y muestran de forma característica vasculitis leucocitoclástica con depósito de IgA en los tejidos afectados.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la PHS leve y autolimitada es de *apoyo* y pretende sobre todo garantizar una analgesia, nutrición e hidratación adecuadas. Los corticoides se utilizan con mayor frecuencia para tratar la afectación digestiva significativa u otras manifestaciones que pongan en peligro la vida. Los corticoides como la prednisona oral (1-2 mg/kg/día) o en casos graves, metilprednisolona intravenosa (i.v.) durante 1-2 semanas, con una disminución gradual, reduce las molestias abdominales y articulares, pero no altera el pronóstico global. Los corticoides no se recomiendan de forma rutinaria para la prevención de complicaciones como la nefritis. La reducción rápida de los corticoides puede provocar una reactivación de los síntomas de la PHS. Aunque disponemos de pocos datos que demuestren su eficacia, las inmunoglobulinas i.v. (IGIV) y el intercambio del plasma se emplean algunas veces en las enfermedades graves. En algunos pacientes, la enfermedad renal de la PHS crónica se trata con distintos inmunodepresores, como la azatioprina, la ciclofosfamida, la ciclosporina y el micofenolato mofetilo. La ERT aparece en <5% de los niños con nefritis de la PHS.

COMPLICACIONES

En casos extremos, una afectación digestiva grave, incluyendo la invaginación y la perforación intestinal, confiere una mortalidad y morbilidad significativas. La insuficiencia renal es la principal complicación a largo plazo, y se produce en el 1-2% de los niños con PHS. La enfermedad renal puede aparecer 6 meses después del diagnóstico, pero no suele hacerlo si los resultados de los análisis de orina iniciales son normales. Además, es aconsejable que los niños con PHS se sometan a controles seriados de la presión arterial y análisis de orina durante al menos 6 meses después del diagnóstico para vigilar la aparición de la nefritis.

PRONÓSTICO

En conjunto, el pronóstico de la PHS infantil es excelente, y la mayoría de los niños experimenta una evolución aguda y autolimitada que dura una media de 4 semanas. Sin embargo, el 15-60% de los niños afectados experimenta una o más recaídas, habitualmente a los 4-6 meses del diagnóstico. Con cada recaída, los síntomas suelen ser más leves que en la presentación de la enfermedad. Los niños con una evolución inicial más grave tienen mayor riesgo de recidiva. El pronóstico a largo plazo suele depender de la gravedad y duración de la afectación digestiva y renal. La enfermedad renal crónica aparece en el 1-2% de los niños con PHS, y <5% de los que tienen una nefritis de la PHS continúan con una ERT. El riesgo de recurrencia de la PHS y de la pérdida del injerto tras un trasplante renal se estima en un 7,5% transcurridos 10 años.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

192.2 Arteritis de Takayasu

Vidya Sivaraman, Edward C. Fels
y Stacy P. Ardoine

La arteritis de Takayasu (AT), conocida también como «enfermedad sin pulso», es una vasculitis crónica de los vasos grandes de origen desconocido que afecta predominantemente a la aorta y a sus ramas principales.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la AT ocurre en todo el mundo y puede afectar a la totalidad de grupos étnicos, la enfermedad es más frecuente en los asiáticos. La edad de inicio suele estar entre los 10 y los 40 años. A la mayoría de los niños se les diagnostica cuando son adolescentes, a una media de 13 años. A más del 20% de las personas con AT se les diagnostica esta enfermedad antes de los 19 años. Puede afectar a niños de menor edad, pero el diagnóstico

en la infancia es infrecuente. La AT afecta sobre todo a mujeres, con una proporción de 2-4:1 en niños y adolescentes, y de 9:1 en adultos. Las complicaciones oclusivas son más frecuentes en Estados Unidos, Europa occidental y Japón, mientras que los aneurismas predominan en el Sudeste Asiático y África.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La AT se caracteriza por una inflamación de la pared de los vasos que empieza en los vasa vasorum. Los vasos afectados están infiltrados por linfocitos T, linfocitos citolíticos espontáneos, células plasmáticas y macrófagos. Aparece una inflamación granulomatosa y de células gigantes en la media. La inflamación persistente daña la lámina elástica y la media muscular, lo que lleva a la dilatación de los vasos sanguíneos y a la formación de aneurismas. La cicatrización progresiva y la proliferación de la íntima pueden provocar estenosis u oclusiones. Las arterias subclavias, renales y carótidas son las ramas aórticas afectadas con más frecuencia; también pueden afectarse las arterias pulmonares, coronarias y vertebrales.

PATOGENIA

La etiología de la AT sigue siendo desconocida. La presencia de abundantes linfocitos T con un repertorio restringido de receptores del linfocito T en las lesiones vasculares de esta enfermedad señala la importancia de la inmunidad celular e indica la existencia de un antígeno del tejido aórtico específico pero desconocido. Se ha publicado que la expresión de interleucina (IL)-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF)- α es más alta en los pacientes con la AT activa que en aquellos con la AT inactiva y los controles sanos. En algunas poblaciones de pacientes se han ligado polimorfismos genéticos de la IL-1 a la AT. Algunas personas con AT tienen valores séricos elevados de anticuerpos antiendoteliales. El aumento de la AT en ciertas poblaciones étnicas y su aparición esporádica en gemelos monocigóticos y en familias indican una predisposición genética.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico de la AT es un desafío, porque las primeras manifestaciones de la enfermedad suelen ser inespecíficas. La consecuencia de esto es que el resultado puede retrasarse varios meses, y el tiempo hasta el diagnóstico suele ser más largo en los niños que en los adultos. La fiebre, el malestar general, la pérdida de peso, las cefaleas, la hipertensión, las mialgias, las artralgias, los mareos y el dolor abdominal suelen ser las primeras manifestaciones en la fase «anterior a la falta de pulso» de la enfermedad. Entre los niños, la hipertensión y las cefaleas son las manifestaciones más frecuentes y, cuando su presencia no tenga otra explicación posible, debería considerarse con prontitud la AT. Se ha publicado que algunas personas afectadas tienen en lugar de síntomas sistémicos complicaciones vasculares. Los síntomas clínicos de hipoperfusión aparecen solo después de una lesión vascular considerable. Las manifestaciones tardías de la enfermedad son disminución del pulso, presiones arteriales asimétricas, claudicación, fenómeno de Raynaud, insuficiencia renal y síntomas de isquemia cardiaca y pulmonar. La inflamación puede extenderse a la válvula aórtica, lo que provoca una insuficiencia valvular. Otras características pueden ser derrame pericárdico, pericarditis, pleuritis, esplenomegalia y artritis.

La enfermedad **supradiafragmática** (cayado aórtico) se manifiesta a menudo con síntomas del SNC (accidente cerebrovascular, crisis isquémica transitoria) y cardíacos (insuficiencia cardíaca, palpitaciones). La enfermedad **infradiafragmática** (síndrome aórtico medio) puede producir hipertensión, soplos abdominales y dolor. La mayoría de los pacientes tienen afectadas las dos zonas.

DIAGNÓSTICO

Se han propuesto criterios diagnósticos específicos para la AT ([tabla 192.5](#)). Es necesaria una demostración radiográfica de la vasculitis de los vasos grandes. Se requiere una exploración física minuciosa para detectar un soplo aórtico, pulsos asimétricos o disminuidos y soplos vasculares. Las presiones arteriales en las cuatro extremidades deberían medir >10 mmHg; la asimetría en la presión arterial sistólica es indicativa de enfermedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la fase temprana de la AT, cuando predominan los síntomas inespecíficos, el diagnóstico diferencial incluye un amplio conjunto de infecciones sistémicas, enfermedades autoinmunitarias y tumores malignos. Aunque la **arteritis de células gigantes**, conocida también como «arteritis de la temporal», es una arteritis de los vasos grandes frecuente en adultos de edad avanzada, esta entidad es rara en la infancia. Las enfermedades no inflamatorias que

Tabla 192.5

Criterios de clasificación propuestos para la arteritis de Takayasu de inicio en la infancia

Anomalías angiográficas (tradicional, por TC o por resonancia magnética angiográfica) de la aorta o de sus ramas principales y al menos uno de los siguientes criterios:

- Disminución del (de los) pulso(s) arterial(es) periférico(s) y claudicación de las extremidades
- Diferencia en la presión arterial entre brazos o piernas >10 mmHg
- Soplos en la aorta y sus ramas principales
- Hipertensión (determinada en función de parámetros estándar pediátricos)
- Reactantes de fase aguda elevados (velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva)

Adaptada de Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria, *Ann Rheum Dis* 69:798-806, 2010.

pueden afectar a los vasos grandes son la displasia fibromuscular, el síndrome de Marfan y el de Ehlers-Danlos.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio en la AT son inespecíficas y no hay ninguna diagnóstica y específica. Los valores de la VSG y la PCR suelen ser elevados, y otros marcadores inespecíficos de la inflamación crónica pueden ser la leucocitosis, la trombocitosis, la anemia de la inflamación crónica y la hipergammaglobulinemia. Los autoanticuerpos, incluyendo ANA y ANCA no son útiles en el diagnóstico excepto para excluir otras enfermedades autoinmunitarias.

La evaluación radiográfica es esencial para establecer la afectación arterial de los vasos grandes. La arteriografía tradicional de la aorta y las ramas principales, incluidas las ramas carótidas, subclavias, pulmonares, renales y mesentéricas, puede identificar defectos en la luz, incluidas la dilatación, los aneurismas y las estenosis, incluso en vasos pequeños como las arterias mesentéricas. La [figura 192.5](#) muestra una arteriografía clásica de un niño con AT. Aunque aún no se ha confirmado completamente en la AT, la angiografía por resonancia magnética (ARM) y la angiografía por tomografía computarizada (ATC) proporcionan información importante sobre el espesor y el engrosamiento de la pared de los vasos, aunque los vasos más pequeños no se ven tan bien como en la angiografía tradicional. La tomografía por emisión de positrones (PET) puede detectar la inflamación de la pared de los vasos, pero aún no se ha estudiado extensamente. La eco-Doppler con doble flujo en color puede identificar el engrosamiento de la pared de los vasos y evalúa la presión arterial. Se recomienda una ecocardiografía para comprobar la afectación valvular aórtica. La ecografía vascular seriada suele ser necesaria para evaluar la respuesta al tratamiento y detectar el daño vascular progresivo.

TRATAMIENTO

Los glucocorticoïdes son la piedra angular del tratamiento, que suele comenzar con dosis altas (1-2 mg/kg/día de prednisona o metilprednisolona i.v.) seguidas por una disminución gradual de las mismas. Cuando la AT progresiva o recidiva suele ser necesario un tratamiento ahorrador de corticoides, generalmente con metotrexato o azatioprina. La **ciclofosfamida** se reserva para la enfermedad grave o resistente al tratamiento. El resultado de una serie de casos pequeños indica además que el **micofenolato de mofetilo** o el tratamiento anti-TNF α pueden ser beneficiosos en determinados pacientes. La terapia anti-IL-6 con tocilizumab ha mostrado resultados prometedores en una pequeña serie de casos de niños con AT. Suelen ser necesarios fármacos antihipertensivos para controlar el aumento de presión arterial causado por la enfermedad renovascular.

COMPLICACIONES

El daño vascular progresivo puede provocar estenosis arterial, aneurismas y oclusiones, lo que produce síntomas isquémicos y puede ser una amenaza para los órganos o la vida. Las posibles complicaciones isquémicas son el accidente cerebrovascular, la insuficiencia o el deterioro renal, los infartos de miocardio, la isquemia mesentérica y la enfermedad arterial que pone en peligro las extremidades. Cuando estas complicaciones ocurren o son inminentes, puede ser necesaria una intervención con un implante vascular quirúrgico o angioplastia con catéter y la colocación de una endoprótesis



Fig. 192.5 Niño con arteritis de Takayasu. Angiografía tradicional que muestra una gran dilatación carótida bilateral, estenosis y dilatación postestenótica.

para restaurar el flujo sanguíneo adecuado. Se ha publicado un índice alto de estenosis recurrente después de la angioplastia y la colocación de endoprótesis. Puede ser necesaria la colocación de una válvula aórtica si aparece una insuficiencia aórtica significativa.

PRONÓSTICO

Aunque más del 20% de las personas con AT tiene una evolución monofásica y consigue una remisión continua, la mayoría sufre recaídas. La supervivencia ha mejorado considerablemente en las últimas décadas, aunque se ha publicado una mortalidad más alta en los niños y los adolescentes. La supervivencia total estimada de las personas con AT es del 93% a los 5 años y del 87% a los 10 años. Sin embargo, la morbilidad por las complicaciones vasculares sigue siendo alta, en particular cuando hay indicios de inflamación activa detectada mediante PCR y VSG. Debido a la lesión endotelial crónica y la inflamación, los niños y adolescentes con AT probablemente tengan un riesgo más alto de aterosclerosis acelerada. El tratamiento y la detección temprana son críticos para optimizar el resultado final en la AT.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

192.3 Poliarteritis nodosa y poliarteritis nodosa cutánea

Vidya Sivaraman, Edward C. Fels
y Stacy P. Ardoin

La poliarteritis nodosa (PAN) es una vasculitis necrosante sistémica que afecta a las arterias de tamaño pequeño y medio. Los aneurismas y la estenosis se forman a intervalos irregulares a lo largo de las arterias afectadas. La PAN cutánea está limitada a la piel.

EPIDEMIOLOGÍA

La PAN es rara en la infancia. Afecta por igual a niños y niñas, y la edad promedio de presentación son los 9 años. Se desconoce la causa, pero la PAN aparece después de infecciones, entre ellas las provocadas por estreptococos

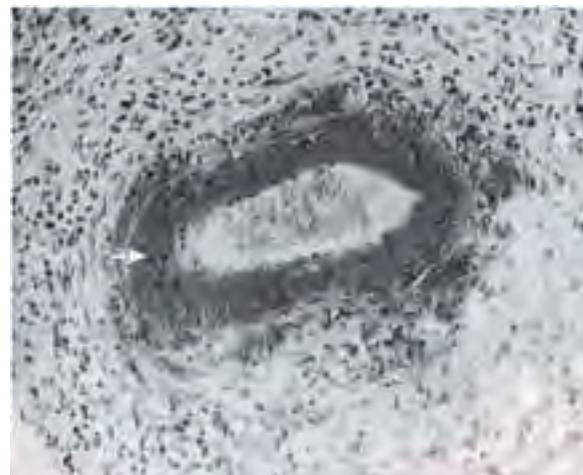


Fig. 192.6 Poliarteritis nodosa. Muestra de biopsia de una arteria muscular de tamaño medio que presenta una necrosis fibrinoide importante de la pared vascular (flecha). (De Cassidy JT, Petty RE: *Polyarteritis and related vasculitides*. En Textbook of pediatric rheumatology, ed 5, Philadelphia, 2005, Elsevier/Saunders.)

del grupo A y la hepatitis B crónica, lo que indica que pueden constituir una respuesta autoinmunitaria postinfecciosa. Las infecciones por otros microorganismos, entre ellos el virus de Epstein-Barr, *Mycobacterium tuberculosis*, el citomegalovirus, el parvovirus B19 y el virus de la hepatitis C, también se han asociado a la PAN. Hay una posible asociación entre la PAN y la fiebre mediterránea familiar.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las biopsias muestran **vasculitis necrosante** con granulocitos y monocitos que infiltran las paredes de las arterias de tamaño pequeño y medio (fig. 192.6). La afectación suele ser segmentaria y aparecer en las bifurcaciones de los vasos. No hay inflamación granulomatosa y raramente se observan el depósito de complemento e inmunocomplejos. Se encuentran diferentes fases de inflamación, y varían desde los cambios inflamatorios leves a la necrosis fibrinoide de toda la pared asociada a la formación de aneurisma, trombosis y oclusión vascular.

PATOGENIA

Se cree que los inmunocomplejos son patogénicos, pero no se conoce bien el mecanismo. No se sabe por qué la PAN tiene predilección por los vasos sanguíneos de tamaño pequeño y medio. La pared de los vasos inflamados se hace más gruesa y estrecha, lo que bloquea el flujo sanguíneo y contribuye al daño en el órgano diana característico de esta enfermedad. Aunque no existe una asociación genética clara con la PAN, la vasculitis tipo PAN es un componente de 3 afecciones autoinflamatorias monogénicas recientemente descritas.

La deficiencia de **adenosina desaminasa 2 (DADA2)**, producida por mutaciones en el gen CECR1, causa una forma familiar de vasculitis en pacientes judíos georgianos con una herencia autosómica recesiva (v. cap. 188).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la PAN es variable, pero generalmente refleja la distribución de los vasos inflamados. Al inicio de la enfermedad la mayoría de los niños presenta síntomas constitucionales. La pérdida de peso y el dolor abdominal intenso indican una inflamación arterial mesentérica e isquemia. La arteritis renovascular puede provocar hipertensión, hematuria o proteinuria, aunque la glomerulonefritis no es típica. Las manifestaciones cutáneas son la púrpura, lividez reticular, úlceras, isquemia digital y nódulos dolorosos. La arteritis que afecta al sistema nervioso central puede provocar accidentes cerebrovasculares, crisis isquémicas transitorias, psicosis y neuropatía periférica isquémica motora o sensitiva (**mononeuritis múltiple**). La miocarditis o la arteritis coronaria pueden provocar insuficiencia cardíaca e isquemia miocárdica; también se han descrito pericarditis y arritmias. Con frecuencia hay artralgias, artritis o mialgias. Los síntomas menos frecuentes son el dolor testicular que simula una torsión testicular, el dolor óseo y la

Tabla 192.6 Criterios de clasificación propuestos para la poliarteritis nodosa de comienzo en la infancia*

CRITERIO	HALLAZGOS
Histopatología	Vasculitis necrosante en arterias medianas o pequeñas
Anomalías angiográficas	La angiografía muestra aneurismas, estenosis u oclusión de arteria mediana o pequeña no debida a causa inflamatoria
Observaciones cutáneas	Lividez reticular, nódulos subcutáneos dolorosos, úlceras cutáneas superficiales, úlceras cutáneas profundas, necrosis digital, infartos en lechos ungueales o hemorragias en astilla
Afectación muscular	Mialgias o dolor muscular a la palpación
Hipertensión	Presión arterial sistólica o diastólica percentil >95 para la talla
Neuropatía periférica	Neuropatía sensitiva periférica, mononeuritis motora múltiple
Afectación renal	Proteinuria (>300 mg/24 h equivalente), hematuria o cilindros de eritrocitos, alteración de la función renal (filtrado glomerular <50% de lo normal)

*La presencia de los 5 criterios proporciona un 89,6% de sensibilidad y un 99,6% de especificidad en el diagnóstico de la poliarteritis nodosa de comienzo en la infancia.

Adaptada de Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria, Ann Rheum Dis 69:798-806, 2010.

pérdida de visión debida a la arteritis retiniana. Los vasos pulmonares suelen respetarse en la PAN.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la PAN requiere la demostración de la afectación de los vasos en una biopsia o una angiografía (tabla 192.6). La biopsia de las lesiones cutáneas muestra la vasculitis de los vasos pequeños o medios (v. fig. 192.6). Una biopsia renal en pacientes con manifestaciones renales puede mostrar la arteritis necrosante. La electromiografía en los niños con una neuropatía periférica identifica los nervios afectados, y una biopsia del nervio sural puede revelar una vasculitis. La arteriografía clásica es la prueba radiográfica de referencia en la PAN y muestra las zonas de dilatación aneurismática y estenosis segmentaria, el aspecto clásico «en collar de perlas» (fig. 192.7). La ARM y la ATC, las alternativas radiológicas menos cruentas, están ganando adeptos pero no son tan eficaces para identificar la enfermedad de los vasos pequeños ni en los niños de menor edad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las lesiones cutáneas tempranas pueden parecerse a las de la PHS, aunque la observación de las lesiones nodulares y la presencia de signos sistémicos ayudan a distinguirla de la PAN. Como la afectación vascular pulmonar es inusual en la PAN, las lesiones pulmonares hacen pensar en una vasculitis asociada a ANCA o la enfermedad de Goodpasture. Otras enfermedades reumáticas, como el LES, tienen una afectación orgánica característica y se asocian a autoanticuerpos, lo que las distingue de la PAN. La fiebre prolongada y la pérdida de peso deberían incitarlos a considerar una enfermedad intestinal inflamatoria o un tumor maligno.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio inespecíficas son aumento de la VSG y la PCR, anemia, leucocitosis e hipergammaglobulinemia. El sedimento urinario anómalo, la proteinuria y la hematuria indican una enfermedad renal. Las pruebas de laboratorio pueden ser normales en la PAN cutánea o similares a las de la PAN sistémica. El aumento de los valores de las enzimas hepáticas puede indicar una hepatitis B o C. En todos los pacientes deberían realizarse



Fig. 192.7 Niño con poliarteritis nodosa. La aortografía abdominal muestra aneurismas bilaterales en las arterias renales (flechas), aneurisma de arteria mesentérica superior (asterisco) y oclusión de la arteria iliaca común izquierda (punta de flecha). (Por cortesía del Dr. M. Hogan.)

las pruebas serológicas de la hepatitis (el antígeno de superficie de la hepatitis B y el anticuerpo de la hepatitis C).

TRATAMIENTO

La *prednisona* oral (1-2 mg/kg/día) o la *metilprednisolona* (30 mg/kg/día i.v.) son la piedra angular del tratamiento. La ciclofosfamida por vía oral (v.o.) o i.v. se utiliza a menudo como tratamiento complementario, y la plasmaférésis puede ser aconsejable en la enfermedad peligrosa para la vida. Si se identifica una hepatitis B, debe iniciarse el tratamiento antiviral apropiado (v. cap. 385). La mayoría de los casos de PAN cutánea pueden tratarse con un tratamiento menos intensivo como corticoides solos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y metotrexato. La azatioprina, el micofenolato mofetilo, las IGIV, la talidomida, la ciclosporina y los agentes anti-TNF como el infliximab han resultado exitosos en el tratamiento de la PAN cutánea o sistémica refractaria, aunque carecemos de ensayos clínicos. Si se identifica un desencadenante infeccioso de la PAN puede considerarse la profilaxis antibiótica.

COMPLICACIONES

Los nódulos cutáneos pueden ulcerarse y llegar a infectarse. En la PAN pueden aparecer hipertensión e insuficiencia renal crónica por la afectación renovascular. La afectación cardíaca puede provocar la disminución de la actividad cardíaca o la enfermedad de la arteria coronaria. La vasculitis mesentérica puede predisponer a malabsorción, rotura e infarto intestinal. El accidente cerebrovascular y la ruptura del aneurisma arterial hepático son complicaciones poco frecuentes en esta enfermedad.

PRONÓSTICO

La evolución de la PAN varía desde la enfermedad leve con pocas complicaciones a una multiorgánica y grave con una morbilidad y mortalidad altas. Los malos factores pronósticos en la PAN son el aumento de la creatinina sérica, la proteinuria, la afectación digestiva, la miocardiopatía y la afectación del SNC. Un tratamiento inmunosupresor intensivo y temprano incrementa la probabilidad de remisión clínica. En comparación con la enfermedad en los adultos, la PAN infantil se asocia a una mortalidad menor. Es poco probable que la PAN cutánea se transforme en una enfermedad sistémica. Reconocer y tratar la enfermedad desde el principio es importante para minimizar las posibles complicaciones vasculares a largo plazo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

192.4 Vasculitis asociada a anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos

Vidya Sivaraman, Edward C. Fels
y Stacy P. Ardoin

Las vasculitis asociadas a ANCA se caracterizan por la afectación de los vasos pequeños, los ANCA circulantes y el escaso depósito de inmunocomplejos en los tejidos afectados, de ahí el término de **vasculitis pauciinmune**. La vasculitis asociada a ANCA se clasifica en tres formas distintas: **granulomatosis con polivasculitis (GPV)**, antes granulomatosis de Wegener, **polivasculitis microscópica (PVM)** y **granulomatosis eosinofílica con polivasculitis**, antes síndrome de Churg-Strauss (SCS) (v. [tabla 192.1](#)).

EPIDEMIOLOGÍA

La GPV es una vasculitis de los vasos pequeños y medianos granulomatosa necrosante que aparece a cualquier edad y afecta a las vías respiratorias superior e inferior y a los riñones. Aunque la mayoría de los casos de GPV se produce en los adultos, la enfermedad también aparece en los niños, con una media de edad en el momento del diagnóstico de 14 años. Existe un predominio femenino de 3-4:1, y la GPV pediátrica prevalece en las personas caucásicas.

La PVM es una vasculitis necrosante de los vasos pequeños con características clínicas similares a las de la GPV, pero sin granulomas ni afectación de la vía respiratoria superior. El SCS es una vasculitis granulomatosa necrosante de los vasos pequeños (granulomatosis alérgica) asociada a asma refractaria al tratamiento y eosinofilia periférica. La PVM y el SCS son poco frecuentes en los niños, y ninguna de estas dos enfermedades parece mostrar predilección de sexo.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La **vasculitis necrosante** es la característica histológica cardinal en la GPV y la PVM. Las biopsias renales suelen demostrar una glomerulonefritis en medias lunas con poco o ningún depósito de inmunocomplejos («pauciinmunitario»), en comparación con las biopsias de los pacientes con LES. Aunque la inflamación granulomatosa es frecuente en la GPV y el SCS, no suele estar presente en la PAM. Las biopsias que muestran infiltrados eosinofílicos perivasculares distinguen el SCS de la PVM y la GPV ([tabla 192.7](#)).

PATOGENIA

La etiología de la vasculitis asociada a ANCA sigue siendo desconocida, aunque los neutrófilos, los monocitos y las células endoteliales están implicados en su patogenia. Los neutrófilos y los monocitos están activados por los ANCA, de forma específica por los antígenos asociados a ANCA proteinasa 3 (PR3) y mieloperoxidasa (MPO), y liberan citocinas proinflamatorias como el TNF α y la IL-8. La localización de estas células inflamatorias en el endotelio provoca el daño vascular característico de las vasculitis por ANCA. Se desconoce el motivo por el cual las vías respiratorias y los riñones son los objetivos preferentes en la GPV y la PVM.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La evolución inicial de la enfermedad se caracteriza por síntomas constitucionales inespecíficos, como fiebre, malestar general, pérdida de peso, mialgias y artralgias. En la GPV, la afectación de las vías respiratorias altas

puede manifestarse como sinusitis, úlceras nasales, epistaxis, otitis media e hipoacusia. Los síntomas de las vías respiratorias bajas en la GPV son tos, sibilancias, disnea y hemoptisis. Una hemorragia pulmonar puede provocar una insuficiencia respiratoria superficial. En comparación con los adultos, la GPV en los niños suele complicarse con una estenosis subglótica ([fig. 192.8](#)). La lesión inducida por la inflamación del cartílago nasal puede producir una deformidad nasal en silla de montar ([fig. 192.8](#)). La afectación oftalmológica consiste en conjuntivitis, escleritis, uveítis, neuritis óptica y seudotumor orbitario invasor (que provoca proptosis). La vasculitis perineurial o la compresión directa de los nervios por las lesiones granulomatosas pueden provocar neuropatías craneales y periféricas. La hematuria, la proteinuria y la hipertensión en la GPV señalan una enfermedad renal. Las lesiones cutáneas son la púrpura palpable y las úlceras. La tromboembolia venosa es una complicación de la GPV poco frecuente pero potencialmente mortal. Las frecuencias de afectación orgánica durante la evolución de la enfermedad en la GPV son: vía respiratoria, 74%; riñones, 83%; articulaciones, 65%; ojos, 43%; piel, 47%; senos, 70%, y sistema nervioso, 20%. La [tabla 192.8](#) enumera los criterios de clasificación de la GPV de comienzo en la infancia.

La presentación clínica de la PVM se parece mucho a la de la GPV, aunque la enfermedad de los senos es menos frecuente; pueden dominar las manifestaciones sistémicas como la fiebre, el malestar general, la pérdida de peso, las mialgias y las artralgias; otros órganos sistémicos afectados son la piel, el SNC, el músculo, el corazón y los ojos. El SCS provoca con frecuencia una inflamación de las vías respiratorias altas y bajas, pero la destrucción del cartílago es poco frecuente. El SCS puede mostrar al principio una rinitis/sinusitis crónica o recurrente, poliposis nasal, lesiones pulmonares variables y un asma difícil de tratar. La eosinofilia (>10% de leucocitos) con infiltrados pulmonares puede preceder a la fase vasculítica. Otros órganos afectados son la piel, el corazón, neuropatía periférica, el tubo digestivo y el músculo. La afectación neural en el SCS es infrecuente.

DIAGNÓSTICO

La GPV debería considerarse en los niños con sinusitis resistente, infiltrados pulmonares y pruebas de nefritis. La radiografía torácica no suele detectar las lesiones pulmonares, y la TC torácica puede mostrar nódulos, opacidades en vidrio esmerilado, linfadenopatía mediastínica y lesiones cavitadas ([fig. 192.9](#)). El diagnóstico se confirma por la presencia de c-ANCA específicos frente a la PR3 (ANCA-PR3) y la observación de la vasculitis granulomatosa necrosante en las biopsias pulmonar, sinusal y renal. Los ANCA son positivos en aproximadamente el 90% de los niños con GPV, y la presencia de anti-PR3 mejora la especificidad de esta prueba.

En la PVM también suele haber ANCA (70% de los pacientes), pero normalmente son p-ANCA con reactividad frente a la MPO (ANCA-MPO). La PVM puede distinguirse de la PAN por la presencia de ANCA y la tendencia a la afectación de los vasos pequeños. Los ANCA son positivos en el 50-70% de los casos de SCS, y son más frecuentes los ANCA-MPO que los ANCA-PR3. Además, la presencia de asma crónica y eosinofilia periférica sugiere el diagnóstico del SCS.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los ANCA no están presentes en otras enfermedades granulomatosas, como la sarcoidosis y la tuberculosis. El **síndrome de Goodpasture** se caracteriza por los anticuerpos frente a la membrana basal glomerular. Los fármacos

Tabla 192.7 Características diagnósticas diferenciales de la vasculitis de los vasos pequeños

CARACTERÍSTICA	PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN	GRANULOMATOSIS CON POLIVASCULITIS	SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS*	POLIVASCULITIS MICROSCÓPICA
Signos y síntomas de la vasculitis de vasos pequeños [†]	+	+	+	+
Depósitos inmunitarios, sobre todo de IgA	+	-	-	-
Anticuerpos circulantes contra el citoplasma del neutrófilo	-	+ (PR3)	+ (MPO > PR3)	+ (MPO)
Vasculitis necrosante	-	+	+	+
Inflamación granulomatosa	-	+	+	-
Asma y eosinofilia	-	-	+	-

*Granulomatosis eosinofílica con polivasculitis.

[†]Los síntomas y signos de la vasculitis de vasos pequeños son la púrpura, otros exantemas, las artralgias, la artritis y los síntomas constitucionales.

MPO, anticuerpos reactivos contra la mieloperoxidasa; PR3, anticuerpos reactivos contra la proteína 3; +, presencia; -, ausencia.

Adaptada de Jeannett JC, Falk RJ: Small-vessel vasculitis, N Engl J Med 337:1512-1523, 1997.



Fig. 192.8 Adolescente con granulomatosis con polivasculitis. **A** y **B**, Proyección anterior y lateral de una deformidad de nariz en silla de montar. **C**, Segmento de irregularidad traqueal posterior subglótica (entre las flechas) en una radiografía lateral del cuello.



Fig. 192.9 Radiografías de la enfermedad de las vías respiratorias bajas en la granulomatosis con polivasculitis (GPV). **A**, Radiografía torácica de una niña de 14 años con GPV y hemorragia pulmonar. Se visualizan infiltrados algodonosos bilaterales extensos. **B**, TC torácica de un paciente de 17 años con GPV. Se observan consolidación de espacio aéreo, engrosamiento septal y una lesión cavitada única. (**A**, De Cassidy JT, Petty RE: *Granulomatous vasculitis, giant cell arteritis and sarcoidosis*. En *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 3, Philadelphia, 1995, Saunders; **B**, De Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO: *Caffey's pediatric diagnostic imaging*, ed 10, vol 1, Philadelphia, 2004, Mosby.)

Tabla 192.8

Criterios de clasificación de EULAR/PRES de la granulomatosis con polivasculitis de comienzo pediátrico*

- Estudio histopatológico que muestra inflamación granulomatosa
- Afectación de vía respiratoria superior
- Afectación laríngea, traqueal o bronquial
- Anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCA) positivos
- Afectación renal
- Proteinuria, hematuria, cilindros de eritrocitos, glomerulonefritis pauciinmunitaria necrosante

*El diagnóstico exige 3 de 6 criterios.

Adaptada de Ozen S, Pistorio A, lusan SM, et al: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria, *Ann Rheum Dis* 69:798-806, 2010.

como el propiltiouracilo, la hidralazina y la minociclina se asocian a la vasculitis con ANCA (habitualmente ANCA perinuclear) inducida por fármacos. El LES y la PHS pueden manifestarse como hemorragia pulmonar y nefritis.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Anomalías no específicas de laboratorio incluyen valores elevados de la VSG y la PCR, leucocitosis y trombocitosis, que están presentes en la mayoría de los pacientes con vasculitis asociada a ANCA, pero son inespecíficos. La anemia puede deberse a la inflamación crónica o a la hemorragia pulmonar. Los anticuerpos ANCA muestran dos patrones de inmunofluorescencia distintos: *perinuclear* (p-ANCA) y *citoplásico* (c-ANCA). Además, los ANCA también pueden definirse por su especificidad frente a PR3 o MPO. La GPV se asocia con fuerza a los anticuerpos c-ANCA/anti-PR3, mientras que el 75% de los pacientes con PVM tienen p-ANCA positivos (v. tabla 192.7). No hay una correlación clara entre los títulos de ANCA y la actividad de la enfermedad o las recaídas.

TRATAMIENTO

Cuando afecta de forma significativa a las vías respiratorias bajas o a los riñones, el tratamiento de inducción inicial consiste generalmente en prednisona (2 mg/kg/día v.o. o metilprednisolona 30 mg/kg/día × 3 días i.v.) junto a ciclofosfamida oral una vez al día o i.v. una vez al mes. El *rituximab*, un anticuerpo monoclonal contra CD20 en linfocitos B activados, es una opción para el tratamiento de inducción en las vasculitis con ANCA, aunque se ha estudiado sobre todo en adultos. La *plasmaféresis* junto con metilprednisolona tiene un papel en la terapia de pacientes con manifestaciones graves de la enfermedad, como hemorragia pulmonar o ERT, con la capacidad de reducir la dependencia de la dialización. Los pacientes efectúan una transición a un fármaco de mantenimiento menos tóxico (generalmente metotrexato, azatioprina o micofenolato mofetilo) en 3-6 meses, una vez alcanzada la remisión. Suele recetarse trimetoprima-sulfametoaxazol (un comprimido de 180 mg/800 mg 3 días/semana) como profiláctico frente a una infección por *Pneumocystis jirovecii* y para reducir la colonización bacteriana de las vías respiratorias altas por *S. aureus*, que puede desencadenar la enfermedad. Si la enfermedad se limita a las vías respiratorias altas, los corticoides (1-2 mg/kg/día) y el metotrexato (0,5-1 mg/kg/semana) pueden ser el tratamiento de primera línea.

El *mepolizumab*, un anticuerpo monoclonal contra la IL-5, puede desempeñar un papel en el tratamiento de la granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (SCS).

COMPLICACIONES

Las lesiones de las vías respiratorias altas pueden invadir la órbita y ser una amenaza para el nervio óptico, y las lesiones en el oído pueden provocar una pérdida auditiva permanente. Las complicaciones respiratorias son la hemorragia pulmonar que puede poner en peligro la supervivencia y la obstrucción de las vías respiratorias altas causada por la estenosis subglótica. La enfermedad pulmonar crónica secundaria a la inflamación granulomatosa, las lesiones cavitadas y la cicatrización pueden predisponer a las complicaciones infecciosas. La glomerulonefritis crónica puede progresar a una ERT en un subgrupo de pacientes con una enfermedad avanzada o tratada incorrectamente.

PRONÓSTICO

La evolución es variable, pero se produce una recidiva en hasta el 60% de los pacientes. Con la introducción de la ciclofosfamida y de otros fármacos inmunosupresores se ha reducido la mortalidad. En comparación con los adultos, los niños tienen más probabilidades de sufrir una afectación multiorgánica, de enfermedad renal y de estenosis subglótica.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

192.5 Otros síndromes vasculíticos

Vidya Sivaraman, Edward C. Fels
y Stacy P. Ardoín

Pueden aparecer en la infancia otras enfermedades vasculíticas; la más frecuente es la **enfermedad de Kawasaki** (v. cap. 191). La **enfermedad de Behcet** es una forma rara de vasculitis que se observa en niños de ascendencia turca y mediterránea, caracterizada por la tríada de estomatitis aftosa recurrente, úlceras genitales y uveítis (v. cap. 186).

La **vasculitis por hipersensibilidad** es una vasculitis cutánea desencadenada por la exposición a fármacos o toxinas. El exantema es una púrpura palpable u otro exantema inespecífico. Las biopsias cutáneas revelan cambios característicos de la **vasculitis leucocitoclástica** (vasos pequeños con infiltración neutrofílica extravascular o neutrofílica perivasicular) (**tabla 192.9**). La **vasculitis urticarial hipocomplementémica** afecta a los vasos pequeños y se manifiesta como una urticaria periódica que se resuelve a lo largo de varios días, pero deja una hiperpigmentación residual. Esta enfermedad se asocia a concentraciones bajas del componente del complemento C1q y las manifestaciones sistémicas son fiebre, síntomas digestivos, artritis y glomerulonefritis. Algunos pacientes con vasculitis urticarial presentan niveles de complemento normales. La **vasculitis crioglobulinémica** puede complicar la crioglobulinemia idiopática mixta y es una vasculitis de los vasos pequeños que afecta a la piel, las articulaciones, los riñones y los pulmones.

La **vasculitis primaria del sistema nervioso central** constituye una vasculitis limitada al SNC y requiere la exclusión de otras vasculitis sistémicas. La **enfermedad de vasos grandes** (angiografía positiva) puede ser progresiva o no progresiva y puede manifestarse con deficiencias focales similares

Tabla 192.9 Criterios para el diagnóstico de la vasculitis por hipersensibilidad*	
CRITERIOS	DEFINICIÓN
Edad de inicio >16 años	Desarrollo de síntomas después de los 16 años
Medicación al inicio de la enfermedad	La medicación que pudo haber sido un factor desencadenante que se tomó al inicio de los síntomas
Púrpura palpable	Exantema purpúrico ligeramente elevado en 1 o más áreas; no palidece con la presión y no está relacionado con trombocitopenia
Exantema maculopapular	Lesiones planas y elevadas de varios tamaños en 1 o más áreas de la piel
Biopsia, incluyendo arteriola y vérula	Cambios histológicos que muestran granulocitos en una ubicación perivascular o extravascular

*Para fines de clasificación, se dice que un paciente tiene vasculitis por hipersensibilidad si están presentes al menos 3 de estos criterios. La presencia de ≥3 criterios tiene una sensibilidad diagnóstica del 71,0% y una especificidad del 83,9%. El criterio de edad no es aplicable en niños.

Adaptada de Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis, *Arthritis Rheum* 33:1108-1113, 1990 (tabla 2, pág. 1110); and *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 7, Philadelphia, 2016, Elsevier (Table 38.2, p 511).

a un accidente cerebrovascular oclusivo con hemiparesia, deficiencias motoras focales acentuadas o finas, trastornos del lenguaje o deficiencias de nervios craneales. Se observan deficiencias cognitivas difusas, de memoria y de concentración así como trastornos conductuales en el 30-40% de los pacientes. La **enfermedad de vasos pequeños** (angiografía negativa, biopsia positiva) manifiesta con mayor frecuencia problemas de lenguaje y déficits difusos como los problemas cognitivos, de memoria, conductuales y de concentración, así como convulsiones focales. En ambos tipos de vasculitis cerebral, los pacientes pueden tener una VSG o PCR elevada y hallazgos anormales en el LCR (aumento de proteínas, pleocitosis), aunque esto no se encuentra en todos los pacientes. El diagnóstico sigue siendo un desafío, y la biopsia cerebral a menudo está indicada para confirmar el diagnóstico y excluir los cuadros que simulan una vasculitis, como las infecciones que podrían empeorar con el tratamiento inmunosupresor (**tabla 192.10**).

La **vasculitis no progresiva del SNC con angiografía positiva**, conocida también como **angiopatía transitoria del SNC**, es una variante más benigna y puede verse tras una infección por varicela. El **síndrome de Cogan** es raro en los niños; sus posibles manifestaciones clínicas son síntomas constitucionales, enfermedad ocular inflamatoria como uveítis, episcleritis, o queratitis intersticial, disfunción vestibuloauditiva (vértigo, pérdida auditiva, tinnitus), artritis y vasculitis de grandes vasos o aortitis. La arteriopatía cerebral autosómica **dominante** con infartos subcorticales y leuкоencefalopatía (ACADISL) es producida por mutaciones en el gen *NOTCH3* y se manifiesta con accidente cerebrovascular, cambios de humor, deterioro cognitivo y migrañas; es un imitador de vasculitis y presenta gránulos osmofílicos en arterias cerebrales. La **ACARISL** (arteriopatía cerebral autosómica recesiva con infartos subcorticales y leuкоencefalopatía) es otra imitación de vasculitis causada por mutaciones en el gen *HTRA1*. Se manifiesta con pérdida de cabello de inicio temprano, espasticidad, accidentes cerebrovasculares, pérdida de memoria y cambios de personalidad.

La identificación de estos síndromes vasculíticos requiere una anamnesis y exploración física exhaustivas. En la **tabla 192.11** se describen otras consideraciones diagnósticas. Aunque se adapta a la gravedad de la enfermedad, el tratamiento suele incluir prednisona (más de 2 mg/kg/día). Fármacos inmunosupresores potentes, como la ciclofosfamida, están indicados frecuentemente, particularmente en la vasculitis primaria del SNC para prevenir el rápido deterioro neurológico. Para las vasculitis por hipersensibilidad está indicado retirar el fármaco o la toxina desencadenante si es posible.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Tabla 192.10 Diagnóstico diferencial de la vasculitis primaria en pequeños vasos del sistema nervioso central (SNC) en niños

VASCULITIS DEL SNC QUE COMPLICA OTRAS ENFERMEDADES		ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CEREBRALES NO VASCULITICAS
Infecciones		Enfermedades desmielinizantes
<ul style="list-style-type: none"> Bacteriana: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> Viral: virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, enterovirus, virus varicela-zóster, virus de la hepatitis C, parvovirus B19, virus del West Nile Fúngica: <i>Candida albicans</i>, <i>Actinomyces</i>, <i>Aspergillus</i> Espiroquetas: <i>Borrelia burgdorferi</i>, <i>Treponema pallidum</i> 		<ul style="list-style-type: none"> Esclerosis múltiple, encefalomielitis desmielinizante aguda (EDMA), neuritis óptica, mielitis transversa
Enfermedades reumáticas e inflamatorias		Enfermedad inflamatoria cerebral mediada por anticuerpos
<ul style="list-style-type: none"> Vasculitis sistémica como la granulomatosis con polivasculitis, polivasculitis microscópica, púrpura de Henoch-Schönlein, enfermedad de Kawasaki, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet Lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis juvenil, morfea Enfermedad inflamatoria intestinal Síndromes autoinflamatorios Linfohistiocitosis hemofagocítica Neurosarcoidosis Deficiencia de adenosina desaminasa-2 		<ul style="list-style-type: none"> Encefalitis por antirreceptor de NMDA, neuromielitis óptica (NMO), encefalitis límbica asociada a anticuerpos (anticuerpos contra LGI, AMP, proteína de unión a AMP), encefalopatía de Hashimoto, enfermedad celíaca, trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con infecciones estreptocócicas (TNAPAIE)
Otras		Enfermedad cerebral inflamatoria asociada a linfocitos T
<ul style="list-style-type: none"> Vasculitis inducida por fármacos Vasculitis asociada a malignidad 		<ul style="list-style-type: none"> Encefalitis de Rasmussen
		Otros
		<ul style="list-style-type: none"> Síndrome de epilepsia relacionada con la infección febril (SERIF)
VASCULOPATÍAS NO INFLAMATORIAS		
		<ul style="list-style-type: none"> Hemoglobinopatías (enfermedad de células falciformes), enfermedad tromboembólica Vasculopatía por radiación, enfermedad del injerto contra el huésped Enfermedades metabólicas y genéticas como la arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (ACADISL), encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares (EMALS), ACARISL (arteriopatía cerebral autosómica recesiva con infartos subcorticales y leucoencefalopatía), miocardiopatía, enfermedad de Fabray Malignidad (linfoma)

Modificada de Gowdie P, Twilt M, Benseler SM: Primary and secondary central nervous system vasculitis. *J Child Neurol* 27:1448-1459, 2012.

Tabla 192.11 Consideraciones diagnósticas de otros síndromes vasculíticos

SÍNDROME VASCULITICO	ABORDAJE DIAGNÓSTICO
Vasculitis por hipersensibilidad	Biopsia cutánea que demuestre la vasculitis leucocitoclástica
Vasculitis urticarial hipocomplementémica	Biopsia del tejido afectado que demuestre la vasculitis de los vasos pequeños Concentraciones bajas de C1q circulante
Vasculitis crioglobulinémica	Biopsia del tejido afectado que demuestre la vasculitis de vasos pequeños Determinación de crioglobulinas séricas Exclusión de infecciones por hepatitis B o C
Vasculitis primaria del SNC	Pruebas tradicionales, por TC o por RMA de la vasculitis del SNC Consideración de biopsia de duramadre o cerebral
Vasculitis no progresiva del SNC con angiografía positiva	Pruebas tradicionales, por TC o por RMA de la vasculitis del SNC
Síndrome de Cogan	Evaluaciones oftalmológica y audiológica Pruebas tradicionales, por TC o por RMA de la vasculitis aórtica

RMA, resonancia magnética angiográfica; SNC, sistema nervioso central;
TC, tomografía computarizada.

Capítulo 193

Síndromes de dolor osteomuscular

Kelly K. Anthony y Laura E. Schanberg

Los niños que acuden al pediatra refieren con frecuencia dolor osteomuscular, y este es el problema más frecuente por el que se deriva a los niños a los reumatólogos pediátricos. La prevalencia estimada del dolor osteomuscular persistente en muestras comunitarias varía aproximadamente un 10-30%. Aunque las enfermedades como la artritis idiopática juvenil (AIJ) y el lupus eritematoso sistémico (LES) pueden manifestarse en forma de dolor osteomuscular persistente, la mayoría de los dolores osteomusculares referidos en los niños son de naturaleza benigna y atribuibles a un traumatismo, uso excesivo y variaciones normales del crecimiento esquelético. En un subgrupo de niños aparece un dolor crónico aunque no haya anomalías físicas ni de laboratorio. Los niños con síndromes de dolor osteomuscular idiopático también suelen tener dolor subjetivo notable y deterioro funcional. Por tanto, el tratamiento más adecuado abarca procedimientos farmacológicos y no farmacológicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Todos los síndromes de dolor osteomuscular crónico refieren dolor durante al menos 3 meses de duración sin anomalías objetivas en la exploración física ni en el estudio de cribado de laboratorio. Además, los niños y adolescentes afectados suelen referir dolor persistente a pesar del tratamiento anterior con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y analgésicos. La localización varía dependiendo de si el dolor está localizado en una extremidad aislada o si es más difuso y afecta a múltiples extremidades. El dolor puede empezar en una sola zona del cuerpo antes de intensificarse e irradiarse a otras zonas con el tiempo. La incidencia de estos síndromes aumenta con la edad y es más alta en las mujeres, lo que hace que las adolescentes tengan un riesgo superior.

Tabla 193.1

Posibles indicadores de causas benignas frente a graves del dolor osteomuscular

OBSERVACIÓN CLÍNICA	CAUSA BENIGNA	CAUSA GRAVE
Efectos del descanso frente a la actividad en el dolor	Alivio con el reposo y empeoramiento con la actividad	Presente durante el reposo puede aliviarse con la actividad
Momento del día en el que aparece el dolor	Al final del día y por la noche	Por la mañana*
Edema articular objetivo	No	Sí
Características articulares	Hipermóvil/normal	Rigidez, limitación de la amplitud de movimiento
Sensibilidad ósea	No	Sí
Fuerza muscular	Normal	Disminuida
Marcha	Normal	Cojera o negativa a caminar
Crecimiento	Patrón de crecimiento normal o aumento de peso	Retraso del crecimiento y pérdida de peso
Síntomas constitucionales (p. ej., fiebre, malestar general)	Astenia sin otros síntomas constitucionales	Sí
Pruebas de laboratorio	Hemograma, VSG y PCR normales	Hemograma alterado, aumento de la VSG y de la PCR
Pruebas de imagen	Normal	Derrame, osteopenia, líneas metafisarias radiotransparentes, pérdida del espacio articular, destrucción ósea

*El dolor del cáncer suele ser intenso y empeora durante la noche.

PCR, concentración de proteína C reactiva; VSG, velocidad de sedimentación globular.

Adaptada de Malleson PN, Beauchamp RD: Diagnosing musculoskeletal pain in children, CMAJ 165:183-188, 2001.

Los síntomas somáticos de los niños y adolescentes con síndromes de dolor osteomuscular suelen ir acompañados de sufrimiento psicológico, dificultades para dormir y un deterioro funcional en los dominios familiar, escolar y social. El **sufriimiento psicológico** puede incluir síntomas de ansiedad y depresión, como crisis de llanto frecuentes, astenia, alteraciones del sueño, sentimientos de insignificancia, mala concentración y preocupación constante. Ciertamente, un número considerable de niños con síndromes de dolor osteomuscular presentan el abanico completo de síntomas psicológicos, lo que justifica el diagnóstico adicional de un trastorno del estado de ánimo o de ansiedad asociados (es decir, episodio depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizado). Las **alteraciones del sueño** en estos niños abarcan la dificultad para quedarse dormidos, múltiples despertares nocturnos, la interrupción de los ciclos de sueño y vigilia con un incremento del sueño diurno, el sueño no reparador y la astenia.

Para los niños y adolescentes con síndromes de dolor osteomuscular, la constelación del dolor, el sufrimiento psicológico y las alteraciones del sueño suelen conducir a un grado mayor de deterioro funcional. Es frecuente la falta de atención en el colegio, y los niños pueden esforzarse para completar otras actividades diarias relacionadas con los cuidados personales y la participación en las tareas domésticas. También puede empeorarse la forma física, así como aparecer cambios en la marcha y en la postura, ya que los niños evitan el contacto con la zona corporal afectada o su uso por el dolor. También pueden interrumpirse las relaciones con los compañeros por las menores oportunidades de interacción social debido al dolor. Por tanto, estos niños y adolescentes suelen referir aislamiento social y soledad, lo que se traduce en escasas amistades y falta de participación en actividades extraescolares.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de un síndrome de dolor osteomuscular suele alcanzarse por exclusión cuando la exploración física minuciosa y repetida y las pruebas de laboratorio no revelan ninguna causa. En la presentación inicial, a los niños que refieren dolor se les debe hacer una anamnesis clínica directa y una exploración física completa que busque una etiología obvia (esguinces, distensiones o fracturas), las características del dolor (localizado o difuso) y pruebas de afectación sistémica. Una anamnesis exhaustiva puede ser particularmente útil a la hora de proporcionar pistas sobre la posibilidad de que haya una enfermedad subyacente o sistémica. La presencia de fiebre recurrente o reciente puede ser indicativa de un proceso inflamatorio o neoplásico si el dolor también se acompaña de síntomas que empeoran con el tiempo o de pérdida de peso.

Por tanto, la repetición de las exploraciones físicas de los niños afectados puede revelar el desarrollo posterior de enfermedades reumáticas o de otro tipo y de sus manifestaciones. Debería individualizarse la necesidad de solicitar pruebas adicionales, dependiendo de los síntomas específicos y

de las observaciones físicas. Habría que continuar con el cribado de laboratorio y las radiografías si existe la sospecha de ciertos procesos mórbidos subyacentes. Los posibles indicadores de una causa grave, en oposición a una causa benigna, de dolor osteomuscular son el dolor en reposo y que mejora durante la actividad, el edema articular durante la exploración física, la rigidez o la limitación de la amplitud de movimiento en las articulaciones, el dolor óseo a la palpación, la debilidad muscular, el retraso del crecimiento, la pérdida de peso y los síntomas constitucionales (es decir, fiebre, malestar general) (tabla 193.1). En el caso de los estudios de cribado de laboratorio, el hemograma completo y la medida de la velocidad de sedimentación globular (VSG) probablemente sean anómalos en los niños con dolor secundario a una infección ósea o articular, el LES o un tumor maligno. Los tumores óseos, las fracturas y otros trastornos focales resultantes de una infección, un tumor maligno o un traumatismo pueden identificarse con frecuencia a través de estudios radiográficos, entre ellos las radiografías simples, la RM y, con menor frecuencia, las gammagráfias óseas con tecnecio-99m.

La presencia de dolor persistente acompañado de sufrimiento psicológico, trastornos del sueño y deterioro funcional sin observaciones físicas ni de laboratorio objetivas anómalas hace pensar en el diagnóstico de un síndrome **idiopático** de dolor osteomuscular. Todos los síndromes pediátricos de dolor osteomuscular comparten esta constelación general de síntomas en la presentación. Los pediatras ven habitualmente diversos síndromes de dolor más específicos que pueden diferenciarse por la región anatómica y los síntomas asociados. En la tabla 193.2 se proporciona una lista de los síndromes pediátricos de dolor osteomuscular, que incluye los dolores del crecimiento (v. cap. 193.1), la fibromialgia (v. cap. 193.3), el síndrome de dolor regional complejo (v. cap. 193.4), los síndromes de dolor localizado, la lumbalgia y los síndromes de dolor crónico relacionados con el deporte (p. ej., la enfermedad de Osgood-Schlatter).

TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento de los síndromes pediátricos de dolor osteomuscular es mejorar la funcionalidad en lugar de aliviar el dolor, y puede que estos dos resultados deseables no se obtengan simultáneamente. Ciertamente, es frecuente que los niños con síndromes de dolor osteomuscular continúen refiriendo dolor incluso aunque hayan reanudado la actividad normal (p. ej., aumento de la asistencia escolar y de la participación en actividades extraescolares). En todos los niños y adolescentes afectados, la asistencia escolar continuada es crucial, ya que es la marca distintiva del funcionamiento normal en este grupo de edad. Es necesario explicar con claridad la naturaleza dual del tratamiento dirigido a la funcionalidad y al dolor a los niños y a sus familias para definir mejor los objetivos mediante los cuales se medirán los éxitos del tratamiento. De hecho, los niños y las familias necesitan apoyo

Tabla 193.2 Síndromes de dolor osteomuscular frecuentes en los niños por región anatómica

REGIÓN ANATÓMICA	SÍNDROMES DOLOROSOS	
Hombro	Síndrome por compresión	
Codo	Codo de la liga infantil Fracturas por avulsión Osteocondritis disecante	Codo de tenista Enfermedad de Panner
Brazo	Síndrome de hipermovilidad localizada Síndrome doloroso regional complejo	
Pelvis y cadera	Lesiones por avulsión Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes	Luxación de la epífisis de la cabeza femoral Displasia congénita de la cadera
Rodilla	Osteocondritis disecante Enfermedad de Osgood-Schlatter Síndrome de Sinding-Larsen	Síndrome rotulofemoral Síndromes por mala alineación
Pierna	Dolores del crecimiento Síndrome de dolor regional complejo Síndrome localizado de hipermovilidad	Dolor tibial Fracturas por sobrecarga Síndromes compartimentales
Pie	Fascitis plantar Unión tarsal Fracturas por sobrecarga	Tendinitis de Aquiles Juanete juvenil
Columna vertebral	Distensión osteomuscular Espondilolistesis Espondilólisis	Escoliose Enfermedad de Scheuermann (cifosis) Lumbalgia
Generalizado	Síndrome de hipermovilidad Fibromialgia juvenil Síndrome de dolor generalizado	

Adaptada de Anthony KK, Schanberg LE: Assessment and management of pain syndromes and arthritis pain in children and adolescents, *Rheum Dis Clin North Am* 33:625-660, 2007 (Box 1).

para no autolimitarse al objetivo de aliviar el dolor y embarcarse en objetivos terapéuticos más amplios de mejor funcionalidad.

Las modalidades de tratamiento recomendadas suelen incluir la fisioterapia y el tratamiento ocupacional, los procedimientos farmacológicos y los psicoterapéuticos y cognitivo-conductuales. El objetivo común del **tratamiento físico** es mejorar la actividad física de los niños y debería poner énfasis en la participación en ejercicios aeróbicos intensos pero graduales. Los procesos **farmacológicos** deberían usarse de forma racional. Los antidepresivos tricíclicos en dosis bajas (10-50 mg de amitriptilina por vía oral 30 minutos antes de acostarse) están indicados para el tratamiento de las alteraciones del sueño; los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (10-20 mg de sertralina una vez al día) pueden ser útiles en el tratamiento de la depresión y de la ansiedad si se presentan. Se autoriza la derivación para una evaluación psicológica si estos síntomas no se resuelven con el tratamiento inicial o si aparecen ideas suicidas. Los procedimientos **psicoterapéuticos** y la **terapia cognitivo-conductual (TCC)** suelen diseñarse para enseñar a los niños y adolescentes habilidades que les ayuden a controlar las respuestas conductuales, cognitivas y psicológicas al dolor. Los componentes específicos suelen incluir la reestructuración cognitiva, la relajación, la distensión y habilidades para resolver problemas; los objetivos adicionales del tratamiento son la higiene del sueño y la planificación de las actividades, todo ello con la finalidad de restablecer los patrones de sueño normales y las actividades de la vida diaria. La educación e implicación de los padres en la intervención psicológica es importante para asegurar que el progreso se mantenga. Pueden ser aconsejables abordajes familiares más intensivos si se identifican barreras al tratamiento en el ámbito familiar. Entre dichas barreras pueden encontrarse estrategias parentales o dinámicas familiares que perpetúan la queja de dolor de los niños, como respuestas excesivamente solícitas al dolor del niño y modelos mal adaptados de afrontamiento del dolor.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Los síndromes de dolor osteomuscular pueden afectar negativamente al desarrollo de los niños y a su funcionamiento social futuro. El empeoramiento del dolor y los síntomas asociados de depresión y ansiedad pueden llevar a ausencias escolares significativas, al aislamiento social y a retrasos en el desarrollo al final de la adolescencia y al principio de la edad adulta. De forma específica, adolescentes pueden no alcanzar el nivel de autonomía e independencia necesario para las actividades propias de la edad como la asistencia al colegio, el vivir fuera de casa y el desempeño de un trabajo. Por suerte, no todos los niños y adolescentes con síndromes de dolor

osteomuscular experimentan este grado de deterioro, pero muchos niños experimentan dolor persistente durante un año o más. Los factores que contribuyen a la persistencia del dolor son cada vez más comprendidos e incluyen el sexo femenino, la etapa puberal en la aparición del dolor, la edad avanzada de aparición del dolor, el aumento de la angustia psicológica asociada con el dolor, la hipermovilidad articular y una mayor deficiencia funcional. La probabilidad de conseguir una buena salud aumenta con un tratamiento multidisciplinar.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

193.1 Dolores del crecimiento

Kelly K. Anthony y Laura E. Schanberg

Conocidos de forma más exacta como **dolores nocturnos benignos de la infancia**, los dolores del crecimiento afectan al 10-20% de los niños, con una incidencia máxima entre los 4 y los 12 años. El dolor no aparece durante los períodos de crecimiento rápido ni en las zonas de crecimiento. Los dolores de crecimiento, la causa más frecuente de dolor osteomuscular recurrente en los niños, son intermitentes y bilaterales, y afectan predominantemente a la parte anterior del muslo, la espinilla y la pantorrilla, pero no a las articulaciones. En ocasiones puede haber un dolor bilateral en las extremidades superiores asociado con dolor en la pierna; no hay dolor aislado en las extremidades superiores. Los niños suelen describir con frecuencia calambres musculares o dolor que aparecen al final de la tarde o durante la noche. El dolor puede despertar al niño y durar de minutos a horas, pero se resuelve rápidamente con un masaje o analgésicos; el dolor siempre desaparece a la mañana siguiente (**tabla 193.3**). El dolor sigue a menudo a un día de ejercicio u otras actividades físicas. Las observaciones físicas son normales, y el modo de caminar no se ve afectado.

Aunque los dolores del crecimiento suelen considerarse un trastorno benigno y de tiempo limitado; hay evidencia que indica que son un **síndrome de amplificación del dolor**. Efectivamente, los dolores de crecimiento persisten en un porcentaje significativo de los niños, y algunos de ellos sufren otros síndromes dolorosos como dolor abdominal y cefáleas. Es más probable que los dolores de crecimiento persistan en los niños con un parente que tiene antecedentes de síndrome de dolor y en un niño que tiene umbrales del dolor más bajos, no solamente en el sitio donde les duele sino en todo su

Tabla 193.3

Criterios de inclusión y de exclusión para «dolores del crecimiento y características del síndrome de piernas inquietas (SPI)»

INCLUSIONES		EXCLUSIONES	CARACTERÍSTICAS DEL SPI
Naturaleza del dolor	Intermitente; algunos días y noches sin dolor, dolor profundo, calambres	Persistente; aumenta la intensidad, dolor durante el día	Necesidad de mover las piernas a menudo acompañado de sensaciones desagradables en las piernas, pero puede no ser doloroso
Unilateral o bilateral	Bilateral	Unilateral	
Localización del dolor	Parte anterior del muslo, pantorrilla, parte posterior de la rodilla; en los músculos no en las articulaciones	Dolor articular, de espalda o inguinal	Necesidad de moverse y malestar en toda la pierna
Inicio del dolor	Al final de la tarde o por la noche	El dolor permanece hasta la mañana siguiente	Empeora por la tarde en el día o por la noche, pero también está presente en períodos de descanso o inactividad a lo largo del día
Observaciones físicas	Normales	Edema, eritema, dolor al tacto; traumatismo local o infección; reducción de la amplitud de movimiento articular; cojera, fiebre, pérdida de peso, masa	
Observaciones de laboratorio	Normales	Pruebas objetivas de anomalías; aumento de velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, hemograma anómalo, radiografías, gammagrafías óseas o RM	

Adaptada de Evans AM, Scutter SD: Prevalence of «growing pains» in young children, *J Pediatr* 145:255-258, 2004; y Walters AS, Gabelia D, Frauscher B: Restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease) and growing pains: are they the same thing? A side-by-side comparison of the diagnostic criteria for both and recommendations for future research, *Sleep Med* 14:1247-1252, 2013.

cuerpo. También se ha demostrado la presencia de desórdenes en pruebas somatosensoriales, menor fuerza ósea y menor consumo de calcio en niños con dolores de crecimiento.

El **tratamiento** debe centrarse en el consuelo, la educación y el sueño saludable. El masaje durante el episodio es muy eficaz, y la fisioterapia y estiramientos musculares podrían ser también partes importantes del tratamiento. Los AINE pueden ser útiles en episodios frecuentes.

El **síndrome de las piernas inquietas (SPI)**, enfermedad de Willis-Ekbom), que se observa más en adolescentes y en adultos, es un trastorno sensitivo-motor que puede confundirse con los dolores del crecimiento (v. cap. 31). A menudo de carácter familiar, el SPI es una necesidad de mover las piernas urgente y difícil de controlar que se exacerba durante el reposo y por la noche y se alivia con el movimiento (tabla 193.3). Hay un solapamiento significativo en las características diagnósticas de los dolores de crecimiento y el SPI, lo que lleva a confusión diagnóstica. Además, estas condiciones pueden ser comorbilidades, y hay una alta incidencia de SPI en los padres de niños con dolores de crecimiento. El SPI parece distinguirse mejor de los dolores de crecimiento por la urgencia de mover las piernas, las sensaciones incómodas asociadas a las piernas que pueden no describirse como dolorosas; el empeoramiento con los períodos de descanso, y el alivio a través del movimiento. Los suplementos de hierro pueden beneficiar a los pacientes pediátricos con RLS.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

193.2 Polineuropatía de fibras pequeñas

Kelly K. Anthony y Laura E. Schanberg

Muchos pacientes con síndromes de dolor generalizado de comienzo juvenil, así como los pacientes con fibromialgia pediátrica (cap. 193.3), síndrome de dolor regional complejo del tipo I (cap. 193.4) y eritromelalgia (cap. 193.5) tienen signos de una polineuropatía de fibra pequeña que produce una alteración funcional o degeneración de las fibras C no mielinizadas de diámetro pequeño y de las fibras ligeramente mielinizadas de diámetro pequeño A-delta, que median la nocicepción y el sistema nervioso autónomo. La fibromialgia comprende un **dolor crónico generalizado** definido como ≥3 meses de duración del dolor axial que es a menudo bilateral y también afecta a las extremidades superiores e inferiores. Además, muchos pacientes tienen síntomas cardiovasculares crónicos asociados (mareo, síndrome ortostático postural), así como dolor abdominal crónico e íleo, cefaleas, astenia y eritromelalgia, indicativos de una **disautonomía**.

No hay hallazgos típicos en la exploración física ni en las pruebas estándar de laboratorio. El diagnóstico de la polineuropatía de fibra pequeña exige una biopsia de la piel de la zona distal de la pierna con inmunotinción, con el fin de identificar fibras nociceptivas epidérmicas y pruebas de función autónoma para examinar la función de las fibras pequeñas cardiovagales, adrenérgicas y sudomotoras.

El **tratamiento** de los pacientes con una polineuropatía de fibras pequeñas y un síndrome de dolor generalizado aislado de inicio juvenil, o de esos subgrupos de pacientes con una polineuropatía de fibras pequeñas y fibromialgia, síndrome de dolor regional complejo o eritromelalgia está evolucionando y ha incluido la prednisona o las immunoglobulinas intravenosas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

193.3 Fibromialgia

Kelly K. Anthony y Laura E. Schanberg

El **síndrome de la fibromialgia primaria juvenil (SFPJ)** es un síndrome de dolor osteomuscular pediátrico frecuente. Aproximadamente al 25-40% de los niños con síndromes de dolor crónico se les puede diagnosticar SFPJ. Aunque no se han determinado sus criterios diagnósticos específicos, los criterios para adultos presentados por el American College of Rheumatology (ACR) en 2010 han mostrado una gran sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de SFPJ. (fig. 193.1 y tabla 193.4). Los estudios previos en niños y adolescentes con SFPJ indicaron dolor osteomuscular difuso multifocal, que aumenta y disminuye y que a veces es migratorio, en al menos 3 zonas del cuerpo, que persiste durante al menos 3 meses sin ninguna enfermedad subyacente. Los resultados de las pruebas de laboratorio fueron normales y la exploración física reveló al menos 5 puntos dolorosos bien definidos (fig. 193.2). Hay un solapamiento considerable entre los síntomas asociados al SFPJ y las dolencias asociadas a otros **trastornos funcionales** (p. ej., enfermedad intestinal irritable, migrañas, trastornos articulares temporo-mandibulares, síndrome premenstrual, trastornos del estado de ánimo y ansiedad, y síndrome de fatiga crónica), lo que sugiere que estos trastornos puedan formar parte de un amplio espectro de síndromes relacionados.

Aunque se desconoce la causa precisa del SFPJ, hay una idea emergente de que su desarrollo y mantenimiento se relacionan con factores biológicos y psicológicos. El SFPJ es una anomalía del procesamiento central del dolor caracterizada por una alteración de la fisiología del sueño, un incremento de la percepción del dolor con concentraciones anómalas de sustancia P en

ÍNDICE DE DOLOR GENERALIZADO (IDG)

A. ¿Ha tenido dolor en los siguientes lugares en la última semana?

Hombro derecho	Hombro izquierdo	Brazo derecho	Brazo izquierdo
Brazo inferior derecho	Parte inferior brazo izquierdo	Cadera (glúteo), derecha	Cadera (glúteo), izquierda
Pierna superior, derecha	Parte superior pierna izquierda	Parte inferior pierna derecha	Parte inferior pierna izquierda
Mandíbula, derecha	Parte superior pierna izquierda	Pecho	Abdomen
Parte superior de la espalda	Parte inferior de la espalda	Cuello	

Puntuación parte A = número total de áreas marcadas con un si

GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS (GS)

B. ¿Cómo de problemático ha sido lo siguiente para usted durante la última semana?

	Sin problemas	Problema leve, generalmente leve o intermitente	Moderado, problema considerable, a menudo presente	Grave, generalizado, problema continuo y perturbador para la vida diaria
Cansancio	0	1	2	3
Despertar sintiéndose cansado	0	1	2	3
Problemas de concentración o de memoria	0	1	2	3

Puntuación parte B: total de todos los dominios

C. ¿Ha tenido problemas con alguna de las siguientes situaciones durante los últimos tres meses?

Dolor muscular	Dolor de cabeza	Fotosensibilidad	Dolor en el pecho
Debilidad muscular	Mareos	Visión borrosa	Pérdida de cabello
Entumecimiento/hormigüeo	Dificultad para respirar	Pérdida/cambios en el sentido del gusto	Fiebre
SII	Nerviosismo	Dificultades auditivas	Problema de pensamiento
Dolor/calefacción abdominales	Depresión	Zumbido en los oídos	Boca seca
Diarrhea	Fatiga/cansancio	Fácil aparición de hematomas	Ojos secos
Estreñimiento	Insomnio	Micción frecuente	Prurito
Acidez estomacal	Pérdida de apetito	Espasmos de la vejiga	Sibilancias
Vómitos	Exantema	Micción dolorosa	Úlceras orales
Náusea	Urticaria/rochas	Convulsiones	Raynaud

Parte C: 0 = sin síntomas, 1 = pocos síntomas, 2 = número moderado de síntomas.
3 = una gran cantidad de síntomas

IDG = puntuación A
GS = puntuación B + puntuación C
Fibromialgia si: IDG ≥ 7 y GS ≥ 5 o IDG 3-6 y GS ≥ 9

Fig. 193.1 Cuestionario de fibromialgia. Criterios del American College of Rheumatology. SII, síndrome del intestino irritable. (Adaptado de Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res 62:600-610, 2010.)

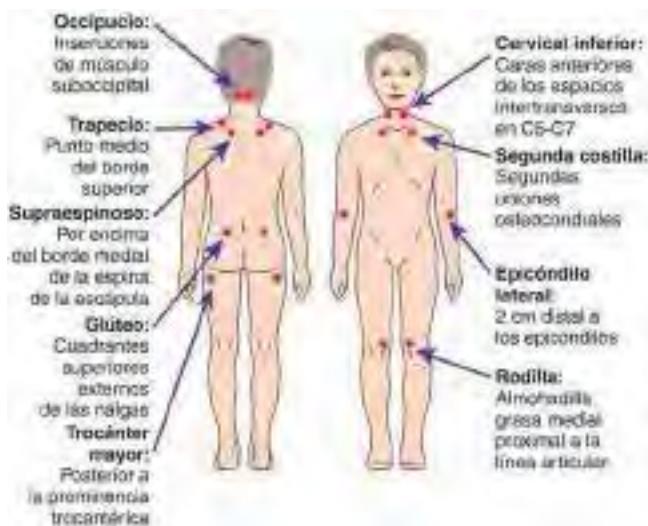


Fig. 193.2 Puntos dolorosos en la fibromialgia.

el líquido cefalorraquídeo, trastornos del estado de ánimo y una alteración en la regulación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal y de otros ejes neuroendocrinos que dan como resultado unos umbrales de dolor en un punto de sensibilidad más bajo y un incremento de la sensibilidad al dolor. La evolución de la evidencia también sugiere que hasta el 50% de los pacientes con fibromialgia pueden tener una polineuropatía por fibras pequeñas

Tabla 193.4

Criterios diagnósticos de la fibromialgia del American College of Rheumatology

Deben cumplirse las 3 condiciones siguientes:

1. Índice de dolor generalizado (IDG) ≥ 7 y puntuación de la escala de gravedad de los síntomas (GS) ≥ 5 o IDG 3-6 y puntuación de la escala de GS ≥ 9
2. Los síntomas han estado presentes a un nivel similar durante al menos 3 meses
3. El paciente no tiene un trastorno que de otra manera explicaría el dolor

DETERMINACIÓN DEL IDG

El IDG es el número de áreas en las que un paciente ha tenido dolor durante la última semana. La puntuación estará entre 0 y 19: cintura escapular izquierda, cintura escapular derecha, parte superior izquierda del brazo, parte superior derecha del brazo, parte inferior izquierda del brazo, parte inferior derecha del brazo, cadera izquierda (glúteo, trocánter), cadera derecha (glúteo, trocánter), parte superior izquierda de la pierna, parte superior derecha de la pierna, parte inferior izquierda de la pierna, parte inferior derecha de la pierna, mandíbula izquierda, mandíbula derecha, el tórax, el abdomen, la parte superior de la espalda, la parte inferior de la espalda y el cuello

DETERMINACIÓN DE LA PUNTUACIÓN DE LA ESCALA GS

La puntuación de la escala GS es la suma de la gravedad de 3 síntomas (fatiga, despertar no descansado y síntomas cognitivos) más la gravedad de los síntomas somáticos en general.

La puntuación final está entre 0 y 12

- Para cada uno de los tres síntomas, el nivel de gravedad de la semana pasada se evalúa usando la siguiente escala:
 - 0 = sin problemas
 - 1 = problemas leves, generalmente leves o intermitentes
 - 2 = problemas moderados, considerables, a menudo presentes y/o a un nivel moderado
 - 3 = grave: problemas generalizados, problema continuo y perturbador para la vida diaria
- Considerando los síntomas somáticos en general, se utiliza la siguiente escala para indicar el número de síntomas:
 - 0 = sin síntomas
 - 1 = pocos síntomas
 - 2 = número moderado de síntomas
 - 3 = gran cantidad de síntomas
- Los síntomas somáticos que se pueden considerar incluyen dolor muscular, síndrome del intestino irritable, fatiga, problemas de pensamiento, debilidad muscular, dolor de cabeza, dolor abdominal, entumecimiento/hormigüeo, mareos, insomnio, depresión, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen, náusea, nerviosismo, dolor en el pecho, visión borrosa, fiebre, diarrea, boca seca, prurito, sibilancias, fenómeno de Raynaud, urticaria/ronchas, zumbido en los oídos, vómitos, pirosis, úlceras orales, pérdida o alteración del sentido del gusto, convulsiones, ojos secos, dificultad respiratoria, pérdida de apetito, erupción cutánea, fotosensibilidad, problemas de audición, tendencia a sufrir hematomas, pérdida de cabello, micción frecuente, dolor al orinar y espasmos de la vejiga

Adaptada de Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al: The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res 62: 600-610, 2010.

(v. cap. 193.2), y que los pacientes con SFPJ pueden tener también incompetencia cronotrópica (incapacidad para aumentar la frecuencia cardíaca de acuerdo con la actividad) y disfunción autonómica en el momento del diagnóstico. Los niños y los adolescentes con fibromialgia a menudo se encuentran en un círculo vicioso de dolor, por lo cual los síntomas se agregan unos a otros y contribuyen a iniciar y mantener los síntomas nuevos (fig. 193.3).

El SFPJ tiene una evolución crónica que puede afectar de manera perjudicial a la salud y al desarrollo del niño. Los adolescentes afectados que no reciben tratamiento o los que lo reciben inadecuadamente pueden distanciarse del ambiente escolar y social, lo que complica su transición a la edad adulta. El **tratamiento** del SFPJ suele seguir las recomendaciones consensuadas de la American Pain Society. Las metas principales son restaurar la actividad y aliviar el dolor, así como mejorar el estado de ánimo y los trastornos del sueño asociados. Las estrategias terapéuticas son la educación de padres e hijos, las intervenciones farmacológicas, los procedimientos basados en el ejercicio y las intervenciones



Fig. 193.3 Síndrome de fibromialgia primaria juvenil. Ciclos viciosos que estimulan el mantenimiento de los síntomas. (Adaptada de Anthony KK, Schanberg LE: Juvenile primary fibromyalgia syndrome, Curr Rheumatol Rep 3:168-171, 2001, Fig. 1.)

psicológicas. En el procedimiento basado en el ejercicio se recomienda el ejercicio aeróbico gradual, mientras que en las intervenciones psicológicas deberían incluirse el entrenamiento de las habilidades de afrontamiento del dolor, las habilidades para manejar el estrés, el apoyo emocional y la higiene del sueño. La TCC es particularmente eficaz reduciendo los síntomas de la depresión en los niños y los adolescentes con SFPJ y también ayuda a reducir la incapacidad funcional.

Los **tratamientos con fármacos**, aunque parcialmente infructuosos por sí solos, pueden incluir antidepresivos tricíclicos (10-50 mg de amitriptilina por vía oral 30 minutos antes de acostarse), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (10-20 mg de sertralina una vez al día) y antiepilepticos. La pregabalina y el clorhidrato de duloxetina fueron aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la fibromialgia en los adultos (18 años o mayores). Recientemente se ha demostrado la seguridad y la eficacia de la *pregabalina* en adolescentes de 12-17 años en un ensayo controlado y aleatorizado de 15 semanas y en un estudio abierto de 6 meses. La seguridad fue consistente con la observada en adultos, con evidencia preliminar de mejoría en los resultados secundarios relativos al dolor, impresión subjetiva de cambio y mejoría en el sueño. La *duloxetina* no se ha estudiado en los niños con SFPJ. Generalmente a estos últimos no se les administran relajantes musculares porque influyen de forma adversa en el desempeño escolar.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

193.4 Síndrome de dolor regional complejo

Kelly K. Anthony y Laura E. Schanberg

El **síndrome de dolor regional complejo** (SDRC) se caracteriza por dolor quemante continuo en una extremidad, que aparece después de una lesión, una inmovilización u otro episodio nocivo que afecte a la extremidad. El **SDRC1**, llamado formalmente *distrofia simpática refleja*, no tiene signos de lesión del nervio, mientras que el **SDRC2**, denominado formalmente *causalgia*, aparece después de una lesión nerviosa previa. Las características principales asociadas son el dolor desproporcionado respecto al episodio incitador, la **alodinia** persistente (una respuesta dolorosa intensificada a estímulos que normalmente no son nocivos), la **hiperalgesia** (reactividad dolorosa exagerada a estímulos nocivos), el edema de la parte distal de las extremidades y los indicadores de **disfunción autónoma** (cianosis, lividez e hiperhidrosis).

Actualmente no existen criterios diagnósticos de referencia para el SDRC pediátrico; aunque en adultos, se ha demostrado que los **criterios de Budapest** son más sensibles y específicos que las pautas diagnósticas anteriores (tabla 193.5).

El diagnóstico requiere la iniciación con un episodio nocivo o una inmovilización; el dolor continuo, la alodinia y la hiperalgesia desproporcionada respecto a un episodio incitador; el edema, las anomalías del flujo sanguíneo cutáneo o la actividad sudomotor, y la exclusión de otros trastornos. Las características asociadas son la atrofia del pelo o las uñas, las alteraciones en el crecimiento del pelo; la pérdida de la movilidad articular; la debilidad, el temblor, la distonía, y el dolor mantenido por mecanismos simpáticos.

Aunque la mayoría de los pacientes pediátricos con el SDRC presentan el antecedente de un traumatismo leve o una lesión por estrés repetida (p. ej., pro-

Tabla 193.5

Criterios de Budapest para el diagnóstico clínico del síndrome de dolor regional complejo

Deben cumplirse todos los criterios siguientes:

1. Dolor continuo, que es desproporcionado en relación con cualquier evento que haya podido provocarlo
2. Debe presentar al menos 1 síntoma en cada una de las siguientes 4 categorías:
 - Sensorial: hiperestesia y/o alodinia
 - Vasomotora: asimetría de temperatura, cambios en el color de la piel y/o asimetría en el color de la piel
 - Sudomotora/edema: edema, cambios en la sudoración y/o asimetría en la sudoración
 - Motora/trófica: disminución del rango de movimiento, disfunción motora (temblor, debilidad, distonía) y/o cambios tróficos (pelo, uñas, piel)
3. Debe mostrar al menos 1 signo en el momento de la evaluación en ≥2 de las siguientes 4 categorías:
 - Sensorial: evidencia de hiperestesia (pinchazo) y/o alodinia (al tacto ligero, sensación de temperatura, presión somática profunda y/o movimiento articular)
 - Vasomotora: evidencia de asimetría de temperatura (>1 °C), cambios en el color de la piel y/o asimetría en el color de la piel
 - Sudomotora/edema: edema, cambios en la sudoración y/o asimetría en la sudoración
 - Motora/trófica: disminución del rango de movimiento, disfunción motora (temblor, debilidad, distonía) y/o cambios tróficos (pelo, uñas, piel)
4. No hay ningún otro diagnóstico que explique mejor los síntomas.

Adaptada de Harden RN, Bruel S, Stanton-Hicks, et al: Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome, *Pain Med* 8:326-331, 2007.

vocada por deportes de competición), una proporción considerable es incapaz de identificar el acontecimiento que lo ha desencadenado. La edad habitual de inicio está entre los 8 y los 16 años, y las niñas superan en número a los niños en hasta 6:1. El SDRC infantil difiere del de la forma adulta en que afecta con mayor frecuencia a las extremidades inferiores que a las superiores. Se desconoce la incidencia del SDRC en los niños, en gran parte porque no se suele diagnosticar o se diagnostica tarde, con un retraso de casi un año. Si no se trata, el SDRC puede tener consecuencias graves para el niño, como la desmineralización ósea, la atrofia muscular y las contracturas articulares.

Un abordaje científico del **tratamiento** del SDRC continúa indicando un enfoque en múltiples fases. Debería iniciarse una *fisioterapia* (FT) intensiva nada más realizarse el diagnóstico, y si es necesario habría que añadir TCC. Se recomienda la FT 3 o 4 veces por semana, y puede que al principio los niños necesiten premedicación analgésica, en particular antes de las sesiones de FT. La FT se limita inicialmente a la desensibilización y después pasa a actividades con peso, de amplitud de movimiento y otras actividades funcionales. El TCC empleado como un tratamiento adyuvante se dirige a los obstáculos psicosociales existentes para la participación completa en la FT y entrena habilidades para afrontar el dolor. Debería intentarse el bloqueo de los nervios simpáticos y el epidural únicamente en los casos resistentes al tratamiento y solo bajo la supervisión de un especialista en dolor pediátrico. El objetivo de los tratamientos farmacológico y complementario en el SDRC es proporcionar un alivio del dolor suficiente que permita al niño participar en una rehabilitación física intensiva. Si el SDRC se identifica y trata desde el principio, la mayoría de los niños y adolescentes pueden tratarse con éxito mediante dosis bajas de amitriptilina (10-50 mg por vía oral 30 minutos antes de acostarse), FT intensiva y TCC. Los opiáceos y los antiepilepticos como la gabapentina también pueden ser eficaces. Es notable que múltiples estudios hayan mostrado que los tratamientos incriptos, particularmente la FT y el TCC, sean igual de eficaces que el bloqueo de los nervios en los niños con SDRC en la resolución de los síntomas.

Cada vez hay más pruebas de que algunos pacientes con SDRC1 tienen una polineuropatía de fibras pequeñas (v. cap. 193.2).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

193.5 Eritromelalgia

Laura E. Schanberg

Los niños con **eritromelalgia** experimentan episodios de dolor intenso, eritema y calor en las manos y los pies (fig. 193.4). Se ven afectados con



Fig. 193.4 Eritromelalgia. Edema y enrojecimiento típicos de un pie. (De Pfund Z, Stankovics J, Decsi T, et al: Childhood steroid-responsive acute erythromelalgia with axonal neuropathy of large myelinated fibers: a dysimmune neuropathy? Neuromuscul Disord 19:49-52, 2009, Fig 1A, p 50.)

menor frecuencia la cara, los pabellones auriculares o las rodillas. Los síntomas pueden desencadenarse por el ejercicio o la exposición al calor, y duran varias horas y en algunos casos varios días. Es más frecuente en las niñas y en los años de adolescencia, y el diagnóstico se retrasa a menudo durante años. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, hay una forma hereditaria autosómica dominante debida a mutaciones en el gen *SCN9A* situado en el cromosoma 2q31-32, lo que provoca una canalopatía dolorosa. La eritromelalgia **secundaria** se asocia a diversos trastornos, entre ellos las enfermedades mieloproliferativas, la neuropatía periférica, el eritema pernio, la hipertensión y las enfermedades reumáticas. El tratamiento incluye evitar la exposición al calor y otras situaciones desencadenantes, y la utilización de técnicas de enfriamiento que no provoquen daño en el tejido durante las crisis. Los fármacos AINE, los opiáceos, los fármacos anestésicos (parche de lidocaína), los antiepilepticos (oxcarbazepina, carbamazepina, gabapentina) y los antidepresivos, así como la biorretroalimentación y la hipnosis, pueden ser útiles para el tratamiento del dolor. Los fármacos que actúan sobre el sistema vascular (ácido acetilsalicílico, nitroprusiato sódico, magnesio, misoprostol) también pueden ser algo eficaces. No obstante, carecemos de un tratamiento de eficacia fiable, lo que influye negativamente en la salud física y mental.

Cada vez hay más pruebas de que algunos pacientes con eritromelalgia tienen una polineuropatía de fibras pequeñas (v. cap. 193.2).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Tabla 194.1	Criterios de la policondritis recidivante*
PRINCIPALES	
	Episodios inflamatorios típicos que afectan al cartílago auricular
	Episodios inflamatorios típicos que afectan al cartílago nasal
	Episodios inflamatorios típicos del cartílago laringotraqueal
SECUNDARIOS	
	Inflamación ocular (conjuntivitis, queratitis, epiescleritis, uveítis)
	Pérdida de audición
	Disfunción vestibular
	Artritis inflamatoria seronegativa

*El diagnóstico se establece por la presencia de 2 criterios principales o de 1 principal y 2 secundarios. Cuando la presentación es atípica es necesaria la exploración histológica del cartílago afectado.

Datos de Michet CJ Jr, McKenna CH, Luthra HS, et al: Relapsing polychondritis: survival and predictive role of early disease manifestations, Ann Intern Med 104:74-78, 1986.



Fig. 194.1 Pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda (PLEVA). Lesiones simétricas, ovaladas y redondas, de color marrón rojizo macular, papular, necróticas y con costras en el pecho de un niño de 9 años. (De Paller AS, Mancini AJ, editores: Hurwitz clinical pediatric dermatology, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig 4-33, p 87.)

episodios de eritema intenso en los pabellones auriculares. Otras manifestaciones cutáneas pueden ser el eritema nudoso, el exantema maculopapuloso y la púrpura. Se han descrito la afectación cardiaca y la vasculitis coronaria. En la infancia es inusual la enfermedad grave, progresiva y en potencia mortal debido a la destrucción del árbol traqueobronquial y la obstrucción de la vía respiratoria. Los **criterios diagnósticos** establecidos para los adultos ayudan a evaluar a los niños con síntomas indicativos (tabla 194.1). El curso clínico de la PR es variable; las reactivaciones de la enfermedad suelen asociarse a elevaciones de los reactantes de fase aguda y pueden remitir de manera espontánea. Aunque se observa más en la población adulta, la PR puede coexistir con otras enfermedades reumáticas (p. ej., el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren y la púrpura de Henoch-Schönlein) en más del 30% de los pacientes. El diagnóstico diferencial comprende la **vasculitis asociada a ANCA** (granulomatosis con polivasculitis) (v. cap. 194.4) y el **síndrome de Cogan**, que se caracteriza por la inflamación de los nervios auditivos y la queratitis, pero no la condritis. Muchos niños responden a los antiinflamatorios no esteroideos, pero otros necesitan corticoides u otros fármacos inmunosupresores (azatioprina, metotrexato, hidroxicloroquina, colchicina, ciclofosfamida, ciclosporina y fármacos frente al factor de necrosis tumoral [TNF]), como se ha publicado en series pequeñas y casos aislados.

ENFERMEDAD DE MUCHA-HABERMANN/ PITIRIASIS LIQUENOIDE Y VARIOLIFORME AGUDA

La pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda (PLEVA) es una vasculitis cutánea benigna autolimitada caracterizada por episodios de máculas, pápulas y lesiones papulovesiculares que pueden dar lugar a úlceras centrales, necrosis y costras (fig. 194.1). Suelen observarse diferentes estadios de desarrollo a la vez. La **PLEVA fulminante** o enfermedad de Mucha-Habermann ulceronecrotica febril (EMHUF) es la forma grave y peligrosa

Capítulo 194

Diversas enfermedades asociadas a la artritis

Angela Byun Robinson
y C. Egla Rabinovich

POLICONDRITIS RECIDIVANTE

La policondritis recidivante (PR) es una enfermedad rara caracterizada por una condritis episódica que provoca la destrucción y la deformación de la parte externa del oído (respetando los lóbulos), la nariz, la laringe y el árbol traqueobronquial. Hay anticuerpos frente a la matriz 1 y el colágeno (tipos II, IX y XI) en aproximadamente el 60% de los pacientes con PR, lo que hace pensar en una patogenia autoinmunitaria. Los pacientes pueden sufrir artritis, uveítis y pérdida de audición por la inflamación cerca de los nervios vestibulares y auditivos. Al principio, los niños pueden referir solo

de PLEVA para la vida. Se observan grandes lesiones ulcerosas y necrosadas que se unen, y se acompaña de fiebre alta y de un aumento de la velocidad de sedimentación (VSG). Entre las manifestaciones sistémicas se encuentran la neumonitis intersticial, el dolor abdominal, la malabsorción, la artritis y las manifestaciones neurológicas. La PLEVA presenta predominio masculino y es más frecuente en la infancia. El diagnóstico se confirma con la biopsia de las lesiones cutáneas que revela una inflamación linfocítica perivascular e intraparietal que afecta a los capilares y las vénulas en la parte superior de la dermis, y que puede provocar una necrosis queratinocítica. Cuando la enfermedad es grave se han usado los corticoides con un efecto cuestionable y se ha publicado que el metotrexato induce una remisión rápida en los casos resistentes. En algunos casos publicados se han empleado fármacos anti-TNF y ciclosporina y también han sido eficaces.

SÍNDROME DE SWEET

El síndrome de Sweet, o **dermatosis neutrofílica febril aguda**, es una entidad infrecuente en los niños. Se caracteriza por fiebre, un número elevado de neutrófilos y placas y nódulos eritematosos dolorosos y abultados en la cara, las extremidades y el tronco. La biopsia cutánea revela una infiltración perivascular neutrofílica en la porción superior de la dermis, se observa un predominio femenino en la población adulta, mientras que en los niños la distribución por sexos es igual. Los criterios establecidos son útiles para el diagnóstico ([tabla 194.2](#)). Los niños también pueden tener artritis, osteomielitis estéril, miositis y otras manifestaciones extracutáneas. El síndrome puede ser idiopático o secundario a una neoplasia maligna (particularmente la leucemia mielógena aguda), fármacos (factor estimulante de colonias de

Tabla 194.2 Criterios diagnósticos del síndrome de Sweet clásico*

CRITERIOS PRINCIPALES

Inicio brusco de placas eritematosas o nódulos dolorosos
Prueba histopatológica de un infiltrado neutrofílico denso sin signos de vasculitis leucocitoclástica

CRITERIOS SECUNDARIOS

Fiebre >38 °C
Asociación a una neoplasia visceral o sanguínea subyacente, enfermedad inflamatoria o embarazo o precedido por una infección digestiva o respiratoria alta o por una vacunación
Respuesta excelente a corticoides sistémicos o yoduro potásico
Valores anormales en las pruebas de laboratorio en la presentación (3 de 4):
Velocidad de sedimentación globular >20 mm/h
Elevación de proteína C reactiva
> 8.000 leucocitos/mm³
> 70% neutrófilos/mm³

*El diagnóstico se establece por la presencia de 2 criterios principales más 2 de los 4 criterios secundarios.

Adaptada Walker DC, Cohen PR: Trimethoprim-sulfamethoxazole associated acute febrile neutrophilic dermatosis: case report and review of drug induced Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 34:918-923, 1996.

granulocitos, tretinoína o trimetoprim-sulfametoxazol) o enfermedades reumáticas (enfermedad de Behçet, síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos, lupus eritematoso sistémico). La enfermedad responde generalmente al tratamiento con corticoides, el tratamiento de la enfermedad subyacente o eliminación de la medicación asociada.

OSTEOARTROPATÍA HIPERTRÓFICA

Los niños con una enfermedad crónica, especialmente una enfermedad pulmonar o cardíaca, pueden mostrar acropaquias en la parte terminal de las falanges y tener una reacción periótica y artritis asociada. Estos hallazgos caracterizan a la presentación clásica de la osteoartropatía hipertrófica (OAH). La OAH puede ser **primaria** (idiopática) o secundaria. Aunque inusual, la OAH **secundaria** es más frecuente en los niños y se encuentra en aquellos con enfermedad pulmonar crónica (fibrosis quística), cardiopatía congénita, enfermedad digestiva (síndromes de malabsorción, atresia biliar, enfermedad inflamatoria intestinal) y neoplasias malignas (sarcoma nasofaríngeo, osteosarcoma, enfermedad de Hodgkin). La patogenia de la OAH es desconocida; los síntomas suelen mejorar si se trata adecuadamente la enfermedad subyacente. El dolor asociado a la OAH puede ser incapacitante, y se ha descrito el tratamiento en los adultos con bifosfonatos. La evaluación de los niños que presentan OAH debería incluir una radiografía de tórax en busca de una enfermedad pulmonar o de una masa intratorácica. Recientemente se han descrito mutaciones autosómicas recesivas en genes de la vía de las prostaglandinas en OAH primaria, también descrita como **paquidermoperiostosis**.

SINOVITIS POR ESPINAS DE PLANTAS

Debe considerarse la diagnosis de sinovitis por espinas de plantas en los niños con artritis monoarticular que no responde al tratamiento antiinflamatorio. Puede producirse una artritis aguda y crónica después de que una espina vegetal u otro objeto extraño penetren en una articulación. Al contrario que la artritis séptica, los niños con una sinovitis por espinas de plantas no suelen tener fiebre. El microorganismo más frecuente visto en la sinovitis por espinas de plantas es *Pantoea agglomerans*, aunque los cultivos son a menudo negativos. La primera lesión puede desconocerse u olvidarse, lo que dificulta el diagnóstico. La ecografía o la RM pueden ser útiles para identificar el cuerpo extraño. La extracción del cuerpo extraño a través de una artroscopia seguida de un ciclo antibiótico es el tratamiento aceptado.

SINOVITIS VELLONODULAR PIGMENTADA

En la sinovitis vellonodular pigmentada (SVNP) se observa una proliferación del tejido sinovial. Esta proliferación es localizada o difusa, y puede afectar a la articulación, la vaina tendinosa o la bolsa serosa. En el estudio histológico hay macrófagos y células gigantes multinucleadas con hemosiderina marrón. No está claro si la etiología de la SVNP es de naturaleza inflamatoria o neoplásica. Aunque los hallazgos no son patognomónicos, la RM con contraste es una herramienta diagnóstica útil donde la SVNP puede verse como una masa o una erosión ósea. Se observa un líquido sinovial marrón o sanguinolento con la artrocentesis, pero el diagnóstico se hace con la biopsia tisular. La extirpación quirúrgica del tejido afectado es la modalidad terapéutica, y en la enfermedad difusa se recomienda una sinovectomía total.

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

Sección 1

Consideraciones generales

Capítulo 195

Diagnóstico microbiológico

Carey-Ann D. Burnham y Gregory A. Storch

Los datos de laboratorio que apoyan el diagnóstico de una enfermedad infecciosa se basan en uno o más de los siguientes aspectos: examen directo de las muestras con el microscopio o con técnicas de detección antigenica, aislamiento del microorganismo en el cultivo, pruebas serológicas, patrones de expresión de los genes del huésped o detección molecular de un microorganismo, determinante de resistencia o factor de virulencia. Otras funciones adicionales del laboratorio de microbiología clínica son las pruebas de sensibilidad a antimicrobianos y el asesoramiento al servicio de epidemiología hospitalaria para detectar y caracterizar la epidemiología de los patógenos asociados con las infecciones nosocomiales.

RECOGIDA DE MUESTRAS

El éxito de los análisis microbiológicos diagnósticos, es decir, la detección de un patógeno en caso de estar presente, se relaciona directamente con las técnicas de recogida de muestras. En general, esto significa la recogida del tipo de muestra correcta en relación con la enfermedad o afección en cuestión y el rápido transporte de la muestra al laboratorio para su análisis. Aunque para algunas afecciones pueden requerirse **muestras obtenidas con un hisopo**, en general el hisopo es una muestra subóptima. Un hisopo es capaz de contener una muy pequeña cantidad de muestra (aproximadamente 100 µl) y, con empleo de un hisopo tradicional, solo una pequeña fracción de microorganismos absorbidos en él son liberados de nuevo al cultivo. Los **hisopos fibrosos**, junto con un medio de transporte, mejoran la recuperación de microorganismos. Sin embargo, cuando sea posible, se debe remitir líquido o tejido al laboratorio para su análisis. En caso de sospecha de infección por anaerobios, debe transportarse la muestra en un medio apropiado para preservar la viabilidad de las bacterias anaerobias. Para la recuperación de algunos tipos de microorganismos, como virus y *Neisseria gonorrhoeae*, se puede requerir el empleo de medios de transporte especiales. En la sección de hemocultivos se tratan las consideraciones específicas para la recogida de hemocultivos.

DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS Y FÚNGICAS EN EL LABORATORIO

Aunque ha aumentado rápidamente el campo de acción y la disponibilidad de métodos moleculares para la detección de patógenos bacterianos y fúngicos, el diagnóstico de muchas de estas infecciones depende de la detección microscópica de los microorganismos o del cultivo de dichos microorganismos en medios de cultivo.

Microscopia

La **tinción de Gram** es una técnica diagnóstica de gran utilidad para proporcionar una información rápida y barata en relación con la ausencia o presencia de células inflamatorias y microorganismos en las muestras clínicas. Para algunos tipos de muestras, se juzga la idoneidad de la presencia de células inflamatorias y epiteliales de una muestra para cultivo. Por ejemplo, la presencia de >10 células epiteliales por campo de bajo aumento en

una muestra de esputo es muy sugestiva de una muestra contaminada con secreciones de la cavidad oral. Además, puede realizarse una valoración preliminar del agente etiológico a tenor de la morfología (p. ej., cocos o bacilos) y la reacción tinterial de los microorganismos (p. ej., los aislados grampositivos son de color púrpura; los aislados gramnegativos son de color rojo). Sin embargo, un resultado negativo en la tinción de Gram no descarta una infección, ya que se requieren de 10^4 a 10^5 microorganismos por mililitro (ml) en la muestra para la detección por este método.

Además de la tinción de Gram, se utilizan otras muchas tinciones en microbiología, tanto para detectar microorganismos como para ayudar a inferir su identidad ([tabla 195.1](#)).

Aislamiento e identificación

El planteamiento del aislamiento de microorganismos en una muestra clínica varía dependiendo de la localización corporal y del patógeno sospechado. En las localizaciones generalmente estériles, como el líquido cefalorraquídeo (LCR), se utilizan **medios ricos en nutrientes** como agar con sangre de carnero y agar chocolate para ayudar a la recuperación de microorganismos exigentes en sus requerimientos nutricionales. Por el contrario, las muestras fecales contienen abundantes cantidades de bacterias comensales, por lo que para aislar los patógenos bacterianos se deben utilizar medios selectivos y diferenciales. Los **medios selectivos** inhiben el crecimiento de algunos microorganismos para ayudar al aislamiento de los patógenos sospechados; los **medios diferenciales** se basan en las características de crecimiento o en las características de asimilación de hidratos de carbono que imparten un patrón de crecimiento que diferencia a los microorganismos. El agar MacConkey favorece el crecimiento de bacilos gramnegativos y suprime los microorganismos grampositivos; un cambio de color en los medios de transparente a un color rosa distingue los microorganismos fermentadores de lactosa de otros bacilos gramnegativos. Se utilizan medios especiales, como el agar Sabouraud dextrosa y el agar inhibidor de hongos filamentosos, para recuperar hongos en muestras clínicas. Muchos patógenos, como *Bartonella*, *Bordetella pertussis*, *Legionella*, *Mycoplasma*, algunas especies del género *Vibrio* y ciertos patógenos fúngicos como *Malassezia furfur*, requieren medios de crecimiento o condiciones de incubación especializados. Se aconseja consultar con el laboratorio cuando se sospechen estos patógenos.

Una vez que se ha recuperado en cultivo un microorganismo, hay que realizar otras pruebas para identificar el aislado. Tradicionalmente la confirmación de la identidad microbiana se ha llevado a cabo por medio de pruebas que se basan en las propiedades fenotípicas de un aislado; como ejemplos figuran la actividad de la coagulasa, los patrones de asimilación de hidratos de carbono, la producción de indol y la motilidad. Sin embargo, los métodos fenotípicos no son capaces de diferenciar todos los microorganismos a nivel de especie y requieren un tiempo de incubación. En algunos casos puede ser necesaria la identificación basada en secuencias. En las bacterias, por lo general esto se basa en el análisis de secuencias de gen del ARNr 16S bacteriano. Este gen es un cronómetro molecular que se halla muy conservado en una especie, pero que es variable entre especies; por tanto, es un recurso excelente para la identificación de un microorganismo.

La espectrometría de masas por medio de desorción/ionización mediante láser asistida por matriz acoplada a un analizador TOF (tiempo de vuelo) (**MALDI-TOF MS**) es una técnica rápida y precisa. Se basa en la generación de una huella dactilar de proteínas de un microorganismo para compararla con huellas dactilares de microorganismos conocidos y lograr así su identificación. Este método puede identificar bacterias o levaduras que se han recuperado en cultivo en pocos minutos, y los costes de consumibles de estos análisis son mínimos. Sin embargo, actualmente esta metodología carece de capacidad para resolver muestras polimicrobianas, y la biomasa necesaria para obtener resultados válidos en el análisis de MALDI-TOF MS generalmente impide el análisis directamente con muestras clínicas.

Hemocultivos

La detección de microorganismos en muestras de hemocultivo de pacientes con infecciones del torrente circulatorio es una de las funciones más importantes del laboratorio de microbiología clínica. La mayoría de los hemocultivos se realizan recogiendo sangre en frascos de caldo rico en nutrientes para facilitar el crecimiento de bacterias y levaduras. Es frecuente que se soliciten los hemocultivos en un lote que incluye un frasco de aerobiosis y otro de

Tabla 195.1 Tinciones utilizadas en el examen microscópico

TIPO DE TINCIÓN	USO CLÍNICO
Tinción de Gram	Tiñe bacterias (con diferenciación entre microorganismos grampositivos y gramnegativos), hongos, leucocitos y células epiteliales
Hidróxido de potasio (KOH)	La solución de KOH al 10% disuelve restos celulares y orgánicos, facilitando la detección de elementos fúngicos
Tinción blanca de calcoflúor	Fluorocromo inespecífico que se une a la celulosa y a la quitina de las paredes de los hongos Puede combinarse con KOH al 10% para disolver el material celular
Tinciones de Ziehl-Neelsen y de Kinyoun	Tinciones ácido-alcohol resistentes en las que se utiliza carbolfucsina básica seguida de decoloración por el ácido-alcohol y de contratinación con azul de metileno Los microorganismos ácido-alcohol resistentes (p. ej., <i>Mycobacterium</i> , <i>Cryptosporidium</i> y <i>Cyclospora</i>) soportan la descoloración y se tiñen de rosa Para los microorganismos parcialmente ácido-alcohol resistentes (p. ej., <i>Nocardia</i>) se usan agentes decolorantes menos potentes
Tinción de auramina-rodamina	Tinción ácido-alcohol resistente que utiliza fluorocromos, que se unen al ácido micótico de las paredes de las micobacterias y resisten la decoloración por ácido-alcohol; suele realizarse directamente sobre las muestras clínicas Los microorganismos ácido-alcohol resistentes se tiñen de naranja-amarillo sobre un fondo negro
Tinción naranja de acridina	Colorante fluorescente que se intercala en el ADN. Se usa para ayudar a diferenciar microorganismos de restos durante el examen directo de la muestra y también para detectar microorganismos no visibles con la tinción de Gram Las bacterias y los hongos se tiñen de naranja, y el material celular fondo de verde
Tinción de yodo de Lugol	Se añade a preparaciones en fresco de muestras fecales para detectar huevos y parásitos, aumentando el contraste de las estructuras internas (núcleos, vacuolas de glucógeno)
Tinciones de Wright y de Giemsa	Se utilizan sobre todo para la detección de parásitos en sangre (<i>Plasmodium</i> , <i>Babesia</i> y <i>Leishmania</i>), amebas en muestras de líquido cefalorraquídeo y hongos en tejidos (levaduras, <i>Histoplasma</i>)
Tinción tricrómica	Tiñe muestras de heces para la identificación de protozoos
Tinción de anticuerpos con fluorescencia directa	Se utiliza para la detección directa de diversos microorganismos en muestras clínicas por medio de anticuerpos específicos marcados con fluoresceína (p. ej., <i>Pneumocystis jirovecii</i> y muchos virus)

anaerobiosis, aunque en niños, especialmente recién nacidos, habitualmente solo se usa el de aerobiosis. Algunos medios para hemocultivos contienen resinas u otros agentes que ayudan a neutralizar los antibióticos que puedan estar presentes en la sangre del paciente. A continuación se introducen los frascos de hemocultivo en una incubadora de hemocultivos automatizada que monitoriza los frascos de hemocultivos a intervalos regulares en busca de crecimiento. Cuando el instrumento detecta crecimiento microbiano se pone en marcha una alarma para alertar al laboratorio. Aproximadamente el 80% de los hemocultivos que terminarán siendo positivos se identifican en las primeras 24 horas de incubación. A continuación se realiza una tinción de Gram de una porción del caldo del frasco de hemocultivo que ha dado la señal de positivo y posteriormente se inocula en medios de cultivo adecuados de modo que se pueda aislar e identificar el microorganismo. Hay numerosas variables preanalíticas que pueden influir en la exactitud de los resultados de los hemocultivos. Con el fin de facilitar una interpretación exacta de un hemocultivo positivo, hay que obtener un mínimo de 2 hemocultivos a partir de diferentes localizaciones cuando sea posible. El crecimiento de un microorganismo que forma parte de la flora cutánea normal en un solo frasco de hemocultivo suscita la posibilidad de que el aislado sea contaminación del cultivo.

Con el fin de potenciar al máximo la detección de infección en el torrente circulatorio se deben recoger hasta 4 hemocultivos durante 24 horas. Es esencial una antisepsia cutánea adecuada antes de la recogida de sangre. Con frecuencia se utiliza clorhexidina para este fin, aunque también se utiliza alcohol. Si se recoge la sangre por medio de una vía permanente, es también importante realizar una antisepsia adecuada. Debe desaconsejarse la práctica de obtener sangre para cultivo a partir de catéteres intravasculares sin acompañamiento de hemocultivos de sangre venosa periférica, porque es difícil determinar la significación del aislamiento de estafilococos coagulasa-negativos y de otros microorganismos de la flora cutánea o del entorno aislados de sangre obtenida de cultivos de la vía. Se ha señalado que un tiempo diferencial hasta la positividad de 2 o más horas entre hemocultivos pareados obtenidos simultáneamente de un catéter y de una vena periférica es un indicador de infección del torrente circulatorio relacionada con el catéter.

El volumen de sangre recogida es también un factor importante en la recuperación de patógenos a partir del torrente circulatorio, especialmente porque el número de microorganismos por mililitro de sangre en la sepsis puede ser bajo (<10 unidades formadoras de colonias/ml). La cantidad óptima de sangre que debe recogerse de un paciente pediátrico depende del peso del niño. El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) y Cumitech aportan una guía sobre la cantidad de sangre que se debe recoger de

nios con pesos diferentes. En niños de 3 a <12 kg se propone 3-5 ml; de 12 a <36 kg, 5-10 ml; de 36 a 50 kg, 10-15 ml, y en los de >50 kg, 20 ml.

Pueden utilizarse numerosos ensayos de diagnóstico rápido directamente en el caldo de un hemocultivo positivo para identificar los patógenos asociados frecuentemente con bacteriemia y algunos determinantes de resistencia antimicrobiana. La mayoría de estos ensayos de diagnóstico rápido se basan en técnicas de detección de ácidos nucleicos. Por ejemplo, el sistema Verigene puede identificar especies de estafilococos, estreptococos y enterococos, así como los genes *mecA* y *vanA* en el caldo de los hemocultivos positivos en aproximadamente 2 horas, utilizando el panel de hemocultivo de grampositivos. Después de preparar la muestra para concentrar los microorganismos y eliminar el caldo residual y la sangre de la muestra de hemocultivo, también puede realizarse la técnica MALDI-TOF MS en el caldo del hemocultivo que es positivo con crecimiento de microorganismos. Estos ensayos pueden ayudar a acortar el intervalo entre un hemocultivo positivo y la identificación definitiva de los microorganismos, con el fin de una optimización temprana del tratamiento antimicrobiano.

La detección de micobacterias y de algunos hongos filamentosos (p. ej., *Histoplasma capsulatum*) del torrente circulatorio se potencia al máximo empleando técnicas de lisis-centrifugación, como el sistema Isolator (Wampole, Cranbury, NJ).

Cultivo de LCR

El LCR debe trasladarse rápidamente al laboratorio y luego citocentrifugarse con el fin de concentrar los microorganismos para su posterior examen microscópico. El LCR se cultiva de rutina en agar sangre y en agar chocolate, medios que facilitan el crecimiento de los patógenos responsables de la meningitis. Si se sospecha meningitis tuberculosa se deben solicitar cultivos específicos para micobacterias. El cultivo de volúmenes mayores de LCR (>10 ml) mejora significativamente el cultivo de micobacterias.

Históricamente se utilizaban pruebas de detección antigenética rápida para patógenos bacterianos como *Haemophilus influenzae* tipo b y *Streptococcus pneumoniae*, con el fin de detectar microorganismos en el LCR sin necesidad de realizar cultivo. Estas técnicas carecen de sensibilidad y, en algunos casos, de especificidad. La tinción de Gram en el citocentrifugado es tan sensible como las pruebas de detección antigenética bacterianas para la detección de microorganismos en el LCR. En contraste, la prueba de antígeno criptocócico puede ser de utilidad en caso de sospecha de meningitis criptocócica. Históricamente, se utilizaban las preparaciones con tinta china para detectar *Cryptococcus* en el LCR, pero este método no es sensible en comparación con la prueba de detección antigenética.

En la era posvacunal está cambiando rápidamente la epidemiología de la meningitis infecciosa, y en la actualidad la meningitis bacteriana aguda es relativamente infrecuente en Norteamérica. Muchas infecciones del LCR se asocian con derivaciones u otros dispositivos, y *Propionibacterium* y los estafilococos coagulasa-negativos son los microorganismos aislados con mayor frecuencia de las infecciones de derivaciones. El laboratorio debe incluir medios para facilitar el crecimiento de *Propionibacterium* en las muestras de LCR recibidas de pacientes de neurocirugía.

Cultivo de orina

La orina para cultivo y recuento de colonias se obtiene a partir de la orina clara evacuada a mitad de la micción, por catéter urinario o por aspiración suprapubica. No son aceptables para cultivo las muestras de orina recogidas por medio de bolsas en el perineo, porque las muestras están con frecuencia contaminadas. Es indispensable el transporte rápido al laboratorio de la muestra de orina sin conservantes (<2 horas); un retraso en el transporte o en la siembra de muestras resta fiabilidad al recuento de colonias. Cuando es imposible evitar el retraso, las muestras pueden guardarse refrigeradas o pueden utilizarse dispositivos de transporte de orina con conservante de ácido bórico.

Los recuentos de colonias específicos utilizados para definir el crecimiento en un cultivo de orina como «significativo» son algo controvertidos y varían según los laboratorios. La orina obtenida por aspiración suprapubica es normalmente estéril, por lo que suele considerarse como significativo cualquier crecimiento de microorganismos. La orina recogida por sondaje refleja probablemente infección si hay $\geq 10^3\text{-}10^4$ microorganismos/ml. En general se considera anormal la orina clara miccionada si hay $\geq 10^4\text{-}10^5$ microorganismos/ml, aunque la interpretación del cultivo puede variar dependiendo de la edad y la situación clínica del paciente.

Cultivo del tracto genital

Neisseria gonorrhoeae es un microorganismo frágil, por lo que resulta crucial la recogida y el transporte en un medio especial para un aislamiento eficiente. Se debe utilizar un agar selectivo, como el medio de Thayer-Martin modificado, para aumentar la recuperación de *N. gonorrhoeae* en muestras clínicas, como torundas genitales, anorrectales y faringeas. Está aumentando la resistencia antimicrobiana en *N. gonorrhoeae*, y los U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) lo citan como amenaza urgente, aunque pocos laboratorios clínicos tienen la capacidad de llevar a cabo pruebas de sensibilidad antimicrobiana para este microorganismo. En los pacientes pediátricos, la identificación de un microorganismo como *N. gonorrhoeae* debe confirmarse empleando 2 métodos independientes.

Las muestras para cultivo de *Chlamydia trachomatis* se obtienen mediante escobillones con varilla de aluminio y punta de algodón. Las muestras endocervicales con escobillón de aluminio o plástico deberán recogerse frotándolo bien contra la pared endocervical para obtener la mayor cantidad posible de material celular. *C. trachomatis* es un microorganismo intracelular obligado y se cultiva inoculando la muestra en sistemas de cultivo celulares, seguido de inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales contra este microorganismo. Sin embargo, otros métodos que no incluyen el cultivo, como los métodos de amplificación de ADN, se utilizan ampliamente y tienen una mejor relación coste-eficacia que el cultivo.

Aunque las **pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT)** para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* no están aprobadas por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para su empleo en niños, estas pruebas se utilizan con frecuencia en esta población para detectar estos microorganismos en muestras de orina, torundas endocervicales y vaginales y torundas peneanas. Las NAAT muestran una sensibilidad superior en comparación con las técnicas basadas en cultivos. Algunos laboratorios adoptan el planteamiento de confirmar todas las pruebas positivas por NAAT con una NAAT alternativa que detecta una diana genética alternativa.

Cultivos orofaríngeos y respiratorios

La faringitis y la amigdalitis estreptocócicas constituyen diagnósticos comunes en los pacientes pediátricos; puede realizarse un frotis vigoroso de la zona amigdalina y de la faringe posterior con el fin de obtener una muestra para la detección de estreptococos del grupo A (*Streptococcus pyogenes*). Con frecuencia se llevan a cabo ensayos de detección rápida de antígenos o de ácidos nucleicos cuando se sospecha estreptococo del grupo A. Los ensayos antígenicos rápidos negativos se deben confirmar empleando técnicas de cultivo. También se están empleando cada vez con mayor frecuencia las NAAT rápidas para la detección de estreptococos del grupo A. Estos métodos tienen una sensibilidad elevada, aunque la experiencia clínica con su uso es todavía escasa, y aún no hay recomendaciones sobre si es necesario el estudio de confirmación mediante cultivo. La mayoría de los laboratorios

realizan cribados selectivos con cultivo faríngeo exclusivamente en busca de la presencia de estreptococos del grupo A. Sin embargo, variantes de colonias de gran tamaño de estreptococos del grupo C y del grupo G (*Streptococcus dysgalactiae*) también se han asociado con faringitis, pero no se asocian con las mismas secuelas postinfecciosas atribuidas a estreptococos del grupo A; las prácticas de laboratorio para detectar e informar de los estreptococos de los grupos C y G son variables y son motivo de controversia.

Además de la detección de estreptococos patogénicos, los laboratorios clínicos pueden inquirir por difteria, faringitis gonocócica o infección por *Arcanobacterium haemolyticum* en muestras faríngeas. Se debe notificar al laboratorio cualquier sospecha de estos patógenos para asegurarse el empleo de métodos apropiados para recuperar estos microorganismos en caso de estar presentes.

Se pueden obtener cultivos para *Bordetella pertussis* por aspiración o frotis con torunda de la nasofaringe empleando una torunda de dacrón o de alginate cárlico. Se inocula el aspirado o la torunda en medios especiales de carbón-sangre (Regan-Lowe) o de Bordet-Gengou, aunque en la actualidad se realizan con frecuencia ensayos moleculares para la detección de *B. pertussis* en estas muestras.

La causa de enfermedad del tracto respiratorio inferior en niños es con frecuencia difícil de confirmar microbiológicamente por la dificultad de obtener muestras de esputo adecuadas. Se deben realizar extensiones para tinción de Gram con el fin de comprobar la idoneidad de las muestras de esputo; las muestras con una gran cantidad de células epiteliales (> 10 por campo de gran aumento) o con pocos neutrófilos no resultan adecuadas para el cultivo, ya que no existe correlación entre la flora del tracto respiratorio superior y los microorganismos que causan enfermedad del tracto respiratorio inferior. En los pacientes con **fibrosis quística**, se deben utilizar medios especiales para detectar los patógenos importantes en la fibrosis quística, como el complejo de *Burkholderia cepacia*.

En los pacientes intubados, el aspirado endotraqueal puede ser útil si la tinción de Gram muestra abundantes neutrófilos y bacterias, aunque los patógenos aislados de tales muestras podrían tan solo reflejar contaminación del tubo o del tracto respiratorio superior. Los cultivos cuantitativos del líquido de lavado broncoalveolar pueden ser importantes para distinguir la contaminación del tracto respiratorio superior de la infección del tracto respiratorio inferior.

Si se sospecha infección por *Legionella*, se debe alertar al laboratorio de modo que pueda inocularse la muestra en medios especiales (p. ej., agar tamponado con extracto de levadura y carbón) para facilitar la recuperación de este patógeno. La prueba de antígeno de *Legionella* en orina es un método no invasivo, sensible y específico para una rápida detección del serogrupo 1 de *L. pneumophila*.

La mejor confirmación diagnóstica de **tuberculosis pulmonar** en el niño se realiza mediante cultivo de aspirados gástricos a primera hora de la mañana, obtenidos durante 3 días sucesivos. La inducción del esputo para la obtención de muestras para cultivo de micobacterias ha demostrado ser útil en niños pequeños, pero requiere personal capacitado y medidas de seguridad para evitar la exposición de los profesionales sanitarios. Los cultivos para *Mycobacterium tuberculosis* deben procesarse únicamente en laboratorios equipados con cabinas de seguridad biológica y medidas de seguridad adecuadas. Con el tiempo se están generalizando las NAAT para la detección de *M. tuberculosis* en muestras respiratorias (p. ej., método Cepheid Xpert MTB), y tienen una sensibilidad muy elevada cuando se realizan en muestras con extensiones positivas.

Detección de enteropatógenos

En los pacientes pediátricos con enfermedades diarreicas, puede solicitarse el cultivo de heces en busca de enteropatógenos. Lo ideal es una muestra fresca de heces, pero no siempre puede obtenerse. En caso de producirse un retraso inevitable en el transporte de las muestras, estas se colocarán en un medio de transporte apropiado, como el de Cary-Blair. También son aceptables las torundas rectales para cultivo de enteropatógenos si la torunda está visiblemente sucia de heces. En general, se deben realizar los cultivos entéricos con muestras de pacientes ambulatorios o de pacientes que hayan sido hospitalizados durante un tiempo inferior a 3 días, ya que es extremadamente infrecuente la adquisición nosocomial de un enteropatógeno.

Es típico sembrar las muestras fecales en una serie de medios selectivos y diferenciados para disminuir el sobrecrecimiento de la flora normal y recuperar los patógenos si están presentes. Los patógenos específicos inquiridos varían según los laboratorios. La mayoría de los laboratorios de Norteamérica cultivan de modo habitual en busca de *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* y cepas productoras de la toxina Shiga de *Escherichia coli*. Los CDC recomiendan que todos los laboratorios utilicen un medio con agar para la recuperación de *E. coli* O157, además de un ensayo para la detección

de la producción de la toxina Shiga (p. ej., inmunoanálisis para detectar toxinas Shiga, ensayo de detección de ácidos nucleicos para stx1/stx2). Las prácticas en relación con el cultivo de rutina de *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholerae*, *Edwardsiella*, *Aeromonas* y *Plesiomonas* varían según la epidemiología local, y siempre debe informarse al laboratorio en caso de sospecharse específicamente cualquiera de estos patógenos.

Clostridium difficile es una causa importante de diarrea asociada con antibióticos. Hace tiempo que *C. difficile* fue caracterizado como patógeno nosocomial de adultos mayores, pero está surgiendo la enfermedad en el entorno comunitario, y la incidencia y la gravedad de la infección por *C. difficile* en niños están aumentando. Hay mucha controversia sobre el método óptimo para la detección de *C. difficile* en muestras de heces; sin embargo, en general la detección de la toxina de *C. difficile* en muestras de heces tiene mayor especificidad clínica que el cultivo toxigénico y que los métodos de detección de ácidos nucleicos. Se debe desaconsejar realizar pruebas en busca de *C. difficile* en los niños menores de 1 año de edad debido a la elevada incidencia de colonización en esta población de pacientes.

Los virus son una causa importante de **gastroenteritis** en los pacientes pediátricos. Los métodos para la detección de virus varían pero pueden incluir la detección antigenica (p. ej., para rotavirus o adenovirus 40/41) o métodos de detección de ácidos nucleicos (p. ej., norovirus).

En Norteamérica, la carga de la gastroenteritis por parásitos es baja. Por lo general tienen un bajo rendimiento los exámenes microscópicos completos en busca de huevos y parásitos en muestras de heces, y los ensayos de detección antigenica de *Cryptosporidium* y *Giardia*, los agentes que se encuentran con mayor frecuencia, son un método sensible y coste-efectivo para la detección de estos patógenos.

La FDA ha autorizado pruebas de detección de ácidos nucleicos múltiples para la detección simultánea de una docena de enteropatógenos, entre ellos bacterias, virus y parásitos, y están disponibles para su uso clínico. El despliegue de estos métodos en los laboratorios clínicos es variable, y puede ser difícil interpretar sus resultados, especialmente cuando se detectan múltiples microorganismos en una muestra (p. ej., detección simultánea de *C. difficile* y un patógeno bacteriano entérico en un niño pequeño). Los métodos diagnósticos independientes del cultivo también pueden plantear desafíos a la respuesta de salud pública si no se dispone de aislados bacterianos para el análisis epidemiológico. Aunque estos métodos son muy prometedores para acelerar la detección del microorganismo causal de la diarrea en niños, los laboratorios y los médicos están todavía en la fase de aprendizaje para determinar la mejor manera de utilizar estas pruebas.

Cultivos de otros líquidos y tejidos

Los abscesos, las heridas, el líquido pleural, el peritoneal y el sinovial, así como otros líquidos purulentos, se cultivan en agar sólido y, en algunos casos, en medios líquidos. Siempre que sea posible se debe enviar al laboratorio el fluido o tejido del foco infectado más que una muestra obtenida con un hisopo, porque el cultivo de grandes volúmenes de fluido puede detectar microorganismos presentes en muy baja concentración. Los **anaerobios** están involucrados en muchos abscesos abdominales y de heridas. Estas muestras se recogerán y transportarán al laboratorio con rapidez en medios de transporte en anaerobiosis.

Aunque *Staphylococcus aureus* es la causa más común de infecciones óseas y articulares, *Kingella kingae* es causa importante de **artritis séptica** en niños, especialmente en niños <4 años de edad. La detección de *K. kingae* se potencia al máximo mediante la inoculación del líquido sinovial en caldo de hemocultivos además de la siembra en placa con medio sólido. Varios estudios sugieren que la detección molecular de *K. kingae* en muestras de pacientes jóvenes con sospecha de artritis séptica puede ser la forma más sensible de hacer este diagnóstico.

Cultivos de cribado/seguimiento

Los laboratorios clínicos pueden realizar cultivos de vigilancia en busca de patógenos específicos, bien para ayudar a controlar la infección en la identificación de pacientes que requieren aislamiento de contactos o bien para la investigación de brotes. En ciertas poblaciones de pacientes se pueden realizar de modo habitual cultivos de cribado para la detección de *S. aureus* resistente a meticilina en las narinas o enterococos resistentes a vancomicina en muestras de heces o en muestras rectales obtenidas con un hisopo. Además, en los hospitales con Enterobacteriaceae resistentes a carbapenemes o con una elevada prevalencia de Enterobacteriaceae productoras de β-lactamases de espectro extendido (BLEE) se puede realizar cribado de pacientes para comprobar si son portadores fecales de estos microorganismos. Para este fin se emplean con frecuencia medios cromogénicos. Estos medios contienen compuestos patentados para seleccionar los microorganismos resistentes y dar lugar al crecimiento de colonias de color para facilitar la identificación del microorganismo de interés.

PRUEBAS DE SENSIBILIDAD A ANTIMICROBIANOS

Por lo general se llevan a cabo pruebas de sensibilidad a antimicrobianos en microorganismos de significación clínica para los cuales existen estándares y criterios interpretativos de la sensibilidad. En Norteamérica, la mayoría de los laboratorios utilizan sistemas comerciales automatizados para las pruebas de sensibilidad. El rendimiento de estos sistemas es un valor de la **concentración inhibidora mínima** (CIM) y la interpretación de dicho valor como sensible, intermedio o resistente. La siguiente técnica más común es la **difusión en disco** de Kirby-Bauer, en la que se siembra un inóculo estandarizado del microorganismo en una placa de agar. A continuación se colocan discos de papel impregnados de antibiótico en la superficie del agar. Tras 18-24 horas de incubación se mide la zona de inhibición del crecimiento bacteriano en torno a cada disco y se compara con el patrón nacional de sensibilidad o resistencia.

Una técnica utilizada con menor frecuencia es la prueba de **dilución en caldo o microcaldo**. Se inocula una concentración estándar de microorganismos en concentraciones diluidas seriadas de antibiótico y se determina la CIM en µg/ml, la menor concentración de antibiótico requerida para inhibir el crecimiento del microorganismo. El método de **difusión por gradiente**, como la prueba E-test es un híbrido de la difusión en disco y la dilución en caldo y puede utilizarse para determinar la CIM de los diferentes antibióticos en una placa de agar. Utiliza una tira de papel impregnada con un gradiente de concentración continua conocida de antibiótico que se difunde por la superficie del agar, inhibiendo el crecimiento microbiano en una zona elíptica. La CIM se lee a partir de la impresión en la tira de papel, en el punto en el que el crecimiento microbiano cruza la tira. Las principales ventajas del método de difusión por gradiente son la fiabilidad, la reproducibilidad y la aplicación en microorganismos que requieren medios o condiciones de crecimiento especiales.

Además de aportar datos para guiar el tratamiento de los pacientes individuales, los laboratorios utilizan datos agregados de las pruebas de sensibilidad para generar informes de **antibiograma** específicos de cada institución. Estos informes resumen las tendencias de sensibilidad de los microorganismos comunes y se pueden utilizar para guiar el tratamiento empírico antes de disponer de los resultados de las pruebas de sensibilidad.

Los patrones de sensibilidad cambian rápidamente a medida que los microorganismos desarrollan nuevos mecanismos de resistencia. Las recomendaciones en relación con los estándares de realización de las pruebas de sensibilidad a antimicrobianos y su interpretación son actualizadas de modo regular por grupos como el CLSI y el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Cultivos de hongos

Se emplean medios de crecimiento especiales para recuperar hongos, tanto levaduras como mohos, en muestras clínicas. Dado que la mayoría de los hongos prefieren unas temperaturas de crecimiento reducidas y algunas especies crecen lentamente, los cultivos de hongos se incuban a 30 °C durante 4 semanas. Todas las manipulaciones de los hongos filamentosos deben llevarse a cabo en una cabina de seguridad biológica, para evitar que se infecte el personal de laboratorio y prevenir la contaminación del laboratorio.

La mayoría de los hongos se identifican empleando métodos similares a los utilizados con las bacterias. Por el contrario, el método habitual para la identificación de los hongos filamentosos no ha cambiado en casi un siglo. El laboratorio considera la velocidad de crecimiento, el color y las características de la colonia de un aislado dado y luego prepara la muestra en azul de lactofenol alanina para su evaluación microscópica. Se utilizan estas características en conjunto para identificar el aislado. En algunos casos se emplea la secuenciación del ADN para la identificación del hongo, y también está surgiendo la técnica MALDI-TOF MS para la identificación de los hongos filamentosos.

También se dispone de ensayos de detección antigenica para algunos patógenos fúngicos como *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum*. Se dispone comercialmente de ensayos para detectar galactomanano, molécula que se encuentra en la pared celular de *Aspergillus* (además de algunos otros hongos filamentosos); cada vez se utilizan más para realizar el diagnóstico de la aspergilosis invasiva en pacientes inmunodeprimidos.

DIAGNÓSTICO A LA CABECERA DEL PACIENTE

Se pueden realizar otras pruebas microbiológicas en la consulta, siempre y cuando esté certificado que cumplen los estándares de calidad y seguridad especificados en las Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) de 1988. Entre ellas se incluyen procedimientos agrupados bajo la categoría de *microscopia realizada por el médico*, lo que incluye preparaciones

en fresco, preparaciones con hidróxido de potasio (KOH), investigación de oxiuros y análisis de sedimento urinario.

Muchas consultas pediátricas realizan pruebas antigenicas rápidas y análisis de detección de ácidos nucleicos mediante métodos de baja complejidad según las CLIA para la detección de la faringitis por estreptococos del grupo A y por virus respiratorios habituales, como los virus gripales. La sensibilidad de las pruebas en la consulta depende de la técnica de recogida de la muestra, del tipo de equipo utilizado y de la concentración del microorganismo de interés presentes en la muestra. Además, algunos métodos para la detección de los antígenos de los virus gripales carecen de sensibilidad. Los médicos que utilicen métodos diagnósticos de cabecera deben estar familiarizados con las características de rendimiento analítico de estas pruebas y buscar métodos de estudio alternativos cuando esté indicado desde el punto de vista clínico.

Los laboratorios autorizados para realizar pruebas sencillas con baja incidencia de resultados incorrectos se limitan a realizar estas pruebas y evitan las inspecciones periódicas y las pruebas de capacitación, aunque sigan estando sujetos a los requisitos específicos para estas pruebas que establece el certificado de las CLIA. Siguiendo estas especificaciones, la tinción de Gram, la inoculación en cultivo y el aislamiento de bacterias constituyen pruebas de complejidad media o elevada. Cualquier consulta de laboratorio que realice tinciones de Gram o cultivos debe cumplir los mismos requisitos y someterse a las mismas inspecciones de calidad, capacitación y requisitos de personal que los laboratorios de microbiología con licencia plena.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LAS PARASITOSIS

La mayoría de los parásitos se detecta mediante el examen microscópico de las muestras. Por ejemplo, *Plasmodium* y *Babesia* se detectan en extensiones de sangre teñida, *Leishmania* en extensiones de médula ósea, y los huevos de helmintos, los quistes de *Entamoeba histolytica* y de *Giardia lamblia* y los trofozoítos en muestras fecales teñidas (v. tabla 195.1). Las pruebas serológicas son importantes para documentar la exposición a ciertos parásitos que no suelen encontrarse en las heces o en la sangre y, por tanto, son difíciles de demostrar en las muestras clínicas, como *Trichinella*.

La **oxuriasis** es una infección parasitaria relativamente frecuente en los pacientes pediátricos. Se puede realizar un diagnóstico de oxuriasis evaluando una preparación de oxiuros. El mejor momento para obtener esta muestra es a primera hora de la mañana, antes de que el paciente se haya bañado o haya defecado. Se ejerce presión con cinta adhesiva transparente sobre la región perianal del paciente y luego se aplica sobre un portaobjetos. A continuación se examina la preparación en busca de huevos de oxiuros o de gusanos.

Las muestras fecales no deben contaminarse con agua u orina, porque el agua puede contener microorganismos de vida libre que pueden confundirse con parásitos humanos y la orina puede destruir microorganismos móviles. El aceite mineral, el bario y el bismuto interfieren con la detección de parásitos, por lo que la recogida de muestras debe posponerse 7-10 días después de la ingesta de estas sustancias. Dado que *Giardia* y los huevos de muchos helmintos se eliminan de forma intermitente por las heces, se recomienda un mínimo de 3 muestras obtenidas en días no consecutivos para excluir el diagnóstico de un parásito intestinal. Debido a que muchos parásitos protozoarios se destruyen fácilmente, se deben emplear equipos de recogida con conservantes de heces adecuados si se piensa que va a haber un retraso entre el momento de la recogida de la muestra y el transporte hasta el laboratorio.

El examen de **huevos y parásitos** en las muestras fecales incluye una preparación en fresco (para detectar microorganismos móviles si se recibe una muestra reciente de heces), la concentración (para mejorar el rendimiento) y una tinción permanente (p. ej., tricrómico), para el examen microscópico. Los microorganismos *Cryptosporidium*, *Cyclospora* e *Isospora* se detectan por una tinción ácido-alcohol resistente modificada, y los microsporidios por una modificación de la tinción tricrómica. Además, *Cyclospora* e *Isospora* muestran autofluorescencia en el microscopio de luz ultravioleta (UV). Se debe alertar al laboratorio en caso de sospecha de estos parásitos. Puede simplificarse la detección de ciertos parásitos intestinales, en especial *Giardia* y *Cyclosporidium*, por medio de pruebas de detección antigenica (inmunoonanálisis o análisis de anticuerpos fluorescentes). Además, en los paneles moleculares múltiples para la detección de los patógenos que causan diarrea se pueden incluir diversas especies de los géneros *Giardia* y *Cryptosporidium*.

La **encefalitis amebiana**, causada por *Acanthamoeba*, *Balamuthia* o *Naegleria*, es una enfermedad devastadora rápidamente progresiva. Se requieren tinciones y procedimientos de laboratorio especiales para detectar estos microorganismos. Se debe informar al laboratorio en caso de sospecha de esta infección.

Se dispone de pruebas de detección antigenica rápida para *Plasmodium*. La sensibilidad y la especificidad de estas pruebas varían dependiendo de la

carga parasitaria en la muestra y de la especie específica de *Plasmodium*. En general, estas pruebas son muy sensibles para detectar *P. falciparum* y poco sensibles para detectar *P. malariae*. Estas pruebas son particularmente útiles en los laboratorios que carecen de personal con preparación en la evaluación de preparaciones de gota gruesa y fina para detectar paludismo, y para tener un resultado preliminar rápido mientras se está a la espera de la microscopia. Se deben confirmar todos los resultados positivos y negativos de los ensayos rápidos de paludismo con análisis de extensiones de sangre.

Trichomonas vaginalis es un parásito protozoario de transmisión sexual que también se puede transmitir por los fomites del hogar. Los individuos infectados pueden estar asintomáticos o pueden tener una inflamación ligera o intensa y molestias. Se puede detectar *Trichomonas* mediante el examen en fresco de una preparación microscópica, pero este método no es sensible. Se dispone de ensayos antigenicos rápidos y métodos basados en cultivo. Las NAAT constituyen un modo rápido y sensible para detectar *Trichomonas*.

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

Las pruebas serológicas se utilizan principalmente en el diagnóstico de los microorganismos infecciosos difíciles de cultivar *in vitro* o de detectar mediante examen directo, como *Bartonella*, *Francisella*, *Legionella*, *Borrelia* (enfermedad de Lyme), *Treponema pallidum*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, algunos virus (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], virus de Epstein-Barr [VEB], hepatitis A) y algunos parásitos (*Toxoplasma*, *Trichinella*).

Las pruebas de anticuerpos pueden ser específicas para immunoglobulina (Ig) G o IgM o pueden medir la respuesta de anticuerpos con independencia de la clase de Ig. En términos muy generales, se produce una respuesta de IgM en una fase temprana de la enfermedad, alcanzando generalmente el máximo 7-10 días después de la infección y desapareciendo por lo general en unas semanas, pero en algunas infecciones (p. ej., hepatitis A, enfermedad del Nilo Occidental) puede persistir durante meses. La respuesta de IgG alcanza un máximo a las 4-6 semanas y con frecuencia persiste de por vida. Al ser transitoria la respuesta de IgM, la presencia de anticuerpos IgM se correlaciona en la mayoría de los casos con infección reciente. Sin embargo, es difícil estandarizar los métodos para la detección de anticuerpos IgM, y con algunas pruebas de IgM se dan habitualmente resultados falsos positivos. La presencia de anticuerpos IgG puede indicar una nueva seroconversión o una exposición pasada al patógeno. Para confirmar una nueva infección con empleo de pruebas de IgG es esencial demostrar seroconversión o un título de IgG en ascenso. Un incremento de cuatro veces en el título de la fase de convalecencia, obtenido 2-3 semanas tras el título de la fase aguda, se considera diagnóstico en la mayoría de los casos. En los neonatos es difícil la interpretación de las pruebas serológicas debido a la transferencia pasiva de IgG materna que puede persistir 6-18 meses después del nacimiento.

El contexto es extraordinariamente importante en la interpretación de los datos serológicos. Son consideraciones importantes la capacidad del huésped para desarrollar una respuesta inmunitaria, la frecuencia de fondo de seropositividad (especialmente en los ensayos de detección de IgG) y, en algunas enfermedades, el título de anticuerpos. Además, la interpretación de algunos ensayos serológicos, como los utilizados para el diagnóstico de la **enfermedad de Lyme**, es problemática debido a la falta de especificidad de los inmunoonanálisis. Se requiere una inmunotransferencia de confirmación (inmunoelectrotransferencia) en todos los resultados positivos y equívocos de enzimoinmunoanálisis (EIA) para la enfermedad de Lyme.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LAS INFECCIONES VIRALES

Las enfermedades virales son extraordinariamente importantes en pediatría y desde hace mucho la **virología diagnóstica** ha sido importante en la práctica pediátrica, especialmente en el contexto de los pacientes hospitalizados.

Muestras

Las muestras para el diagnóstico viral se seleccionan teniendo en cuenta la localización que con mayor probabilidad producirá el patógeno sospechado. Al evaluar a los pacientes con infecciones virales agudas, se deben recoger las muestras al comienzo de la infección, cuando la eliminación de virus tiende a ser máxima. Se deben frotar de manera vigorosa los hisopos sobre las superficies mucosas o cutáneas para obtener tanto material celular como sea posible, y se debe remitir en medio de transporte para virus que contenga antibióticos para inhibir el crecimiento bacteriano. Los hisopos rectales deben contener material fecal visible. Se ha demostrado que los hisopos fibrosos proporcionan más material para el laboratorio, con la consiguiente mejora en la realización de las pruebas diagnósticas. Los líquidos y las secreciones respiratorias deben recogerse en recipientes estériles y remitirse con prontitud al laboratorio. Todas las muestras deben transportarse en hielo en caso de preverse una demora. La congelación de las muestras,

especialmente a -20°C , puede dar lugar a una disminución significativa en la sensibilidad del cultivo. Se recomienda la consulta con el laboratorio, porque algunos equipos comerciales de pruebas diagnósticas utilizados por los laboratorios pueden requerir unos dispositivos de recogida específicos.

El diagnóstico de laboratorio de las infecciones virales puede realizarse por microscopía electrónica, detección antigenica, aislamiento viral en cultivo, pruebas serológicas o técnicas moleculares para detectar los ácidos nucleicos virales. En los últimos años han aparecido **pruebas moleculares** como el principal medio de detección de las infecciones virales, y algunos laboratorios de virología han abandonado el empleo del cultivo viral. Un estimulante avance es la disponibilidad de métodos de análisis múltiples autorizados por la FDA que detectan simultáneamente múltiples virus, además de microorganismos distintos a virus. Las pruebas serológicas siguen siendo muy útiles, especialmente en las infecciones por arbovirus como los virus del Nilo Occidental, zika, chikungunya y dengue; infecciones agudas por el virus de VEB; el VIH; las hepatitis A a E, y enfermedades de la infancia como el sarampión, la rubéola y la parotiditis. Además, la serología es singularmente útil para definir la inmunidad frente a infecciones virales específicas.

Pruebas de detección antigenica

Las técnicas de anticuerpos inmunofluorescentes (IFA) u otros métodos, como el EIA, han sido el pilar principal del diagnóstico de las infecciones virales respiratorias, pero en la actualidad están siendo reemplazadas por pruebas moleculares. Los análisis mediante IFA de material celular de las secreciones respiratorias pueden identificar los antígenos del virus respiratorio sincitial (VRS), el adenovirus, los virus de la gripe A y B, el virus paragripal tipos 1-3 y el metaneumovirus humano en 2-3 horas después de la recepción de la muestras. La sensibilidad de la tinción de IFA para el VRS supera a la del cultivo en muchos laboratorios, aunque es menor que la de otras pruebas moleculares.

También se dispone de técnicas de tinción IFA sensibles para la identificación del virus de la varicela-zóster y del virus del herpes simple (VHS). También se dispone de un método para detectar el antígeno pp65 del citomegalovirus (CMV) en la sangre de pacientes inmunodeprimidos, pero ha sido reemplazado en gran medida por pruebas moleculares. La IFA no es de utilidad para la detección de virus en muestras que no contienen un número adecuado de células infectadas.

Las **pruebas antigenicas rápidas** se basan generalmente en la inmuno-cromatografía de flujo lateral (similar a las pruebas rápidas para la detección de estreptococos del grupo A), y han sido aprobadas por la FDA para la detección de los virus de la gripe A y B y el VRS. Las modificaciones recientes que incrementan la sensibilidad se incluyen los marcadores fluorescentes y los lectores automáticos. Algunas pruebas para la detección rápida de antígenos son de baja complejidad según las CLIA, lo que significa que pueden ser llevadas a cabo por personal que no sean técnicos de laboratorio preparados, con un control de calidad formal relativamente pequeño aparte de los controles que incorporan los dispositivos de las pruebas. Algunas requieren tan solo 10 minutos para su realización. Así, estas pruebas pueden llevarse a cabo en la consulta médica o en una unidad de urgencias. La sensibilidad en los niños es del 50-80%, generalmente mayor en los niños que en los adultos. Las pruebas antigenicas rápidas pueden ser de utilidad en el manejo de los pacientes con infecciones respiratorias agudas, siempre que se tenga presente que una prueba negativa no descarta el diagnóstico de infección por el virus de la gripe o por el VRS. Las pruebas positivas que son leídas de modo apropiado tienden a ser fiables, pero la presencia de un virus como el de la gripe o el VRS no excluye la presencia de una infección bacteriana concomitante.

Además de su utilidad en las infecciones virales respiratorias, las pruebas de detección antigenica por EIA se utilizan de modo habitual para el diagnóstico de virus difíciles de cultivar, como rotavirus, adenovirus intestinales y virus de la hepatitis B. La detección del antígeno p24 del VIH junto con los anticuerpos frente al VIH se incluye en las pruebas EIA de cuarta generación utilizadas en el algoritmo para el diagnóstico del VIH.

Cultivo viral

Los virus requieren células vivas para su propagación; las células utilizadas con mayor frecuencia son monocapas de cultivo tisular derivadas de seres humanos o animales, como los fibroblastos de pulmón de embrión humano o las células de riñón de mono. Históricamente se han utilizado también métodos *in vivo*, como la inoculación en ratones lactantes, pero en la actualidad rara vez se utilizan. El crecimiento viral en cultivo celular susceptible suele llevarse a cabo detectando el efecto citopático característico que es visible por microscopía óptica a bajo aumento en las células cultivadas. El método de confirmación más fiable para la detección de virus en cultivo

celular implica la tinción con anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína o enzimas de las monocapas de células infectadas. Una mejora técnica importante en los cultivos para detectar virus respiratorios es el desarrollo de sistemas de cultivo celular que incluyen más de 1 tipo de célula (R-Mix, Diagnostic Hybrids/Quidel, San Diego, CA) y emplean la tinción IFA para la detección viral. Este sistema proporciona los resultados en 16-40 horas a partir del momento en que se recibe la muestra en el laboratorio, mientras que con los cultivos convencionales se necesitan de 2 a 10 días. Los métodos de cultivo celular están siendo reemplazados de modo firme por pruebas moleculares, que son más rápidas, pueden ser más sensibles y tienen el potencial de detectar virus que no crecen fácilmente en cultivo celular.

Diagnóstico molecular

Las pruebas moleculares para detectar virus emplean la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y otros métodos comparables de amplificación de ácidos nucleicos. Las pruebas múltiples autorizadas por la FDA están disponibles para el diagnóstico de infecciones respiratorias, gastrointestinales y del sistema nervioso central (SNC). Algunas de estas pruebas detectan 20 o más microorganismos diferentes al mismo tiempo y pueden tardar solamente 65 minutos en realizarse. Los microorganismos que detectan los paneles múltiples pueden incluir bacterias, hongos y parásitos, además de virus (tabla 195.2).

La PCR del VHS en el LCR fue la primera prueba basada en PCR que se aceptó de forma generalizada a mediados de la década de 1990 del siglo XX. La primera prueba aprobada por la FDA lo fue en 2014. Algunos laboratorios siguen utilizando pruebas desarrolladas en el laboratorio cuyas características de realización han de ser validadas según especifican las CLIA, lo que lleva a que se hagan pruebas que no están estandarizadas y cuyas características de rendimiento (sensibilidad y especificidad) puedan variar de un laboratorio a otro. La realización correcta de análisis de PCR en el LCR para detectar el VSH tiene una sensibilidad y una especificidad superiores al 95% para el diagnóstico de encefalitis por el VHS. También se está utilizando la PCR cada vez con mayor frecuencia para diagnosticar las infecciones mucocutáneas por el VHS y por el virus de la varicela-zóster. Las pruebas moleculares son más sensibles que el cultivo celular y su tiempo de procesamiento es menor. Como las pruebas moleculares detectan virus no viables además de virus viables, pueden detectar virus de la fase de curación de la enfermedad, cuando los cultivos serían negativos.

Una prueba autorizada por la FDA para enterovirus en el LCR (GeneXpert, Cepheid, Sunnyvale, CA) proporciona una detección sensible de enterovirus en aproximadamente 3 horas. Dado que esta prueba es de sencilla realización, algunos laboratorios hospitalarios son capaces de realizar la prueba en todo momento, potenciando así al máximo la utilidad clínica de la prueba. Los **parecovirus**, que pueden causar una enfermedad similar a las causadas por enterovirus, especialmente en lactantes <6 meses de edad, han de ser detectados por ensayos moleculares aparte.

Entre los virus respiratorios detectados por los paneles múltiples se incluyen los virus de la gripe A y B, VRS, virus paragripales 1-4, metaneumovirus humanos, rinovirus/enterovirus, los coronavirus OC43, 229E, NL63 y HKU1, y adenovirus (tabla 195.2). Los virus específicos (y los microorganismos distintos a virus) incluidos difieren de unas pruebas a otras elaboradas por diferentes fabricantes. Además, se dispone de pruebas moleculares rápidas sencillas y de baja complejidad según las CLIA para la detección simultánea de los virus gripales A y B y el trío de gripe A/B y VRS. Estas pruebas son similares a las pruebas moleculares de baja complejidad de las CLIA para los estreptococos del grupo A y ofrecen la posibilidad de disponer de diagnósticos moleculares sensibles en los servicios de urgencia, centros de asistencia urgente y consultas de médicos. Las pruebas moleculares son más costosas que las pruebas basadas en antígenos, y todavía no hay estudios de su utilidad clínica y su coste-efectividad.

Los paneles múltiples para la detección de patógenos gastrointestinales aprobados recientemente por la FDA pueden incluir análisis para rotavirus del grupo A, norovirus GI y GII, adenovirus entéricos (grupo F, serotipos 40 y 41), astrovirus y sapovirus, aunque no todos ellos están incluidos en las pruebas de todos los fabricantes. También se incluyen análisis para detectar causas bacterianas y parasitarias. Estas pruebas ofrecen a los médicos información sobre la presencia de posibles microorganismos etiológicos que no estaba disponible previamente. Surgen numerosas cuestiones sobre si los patógenos detectados realmente tienen importancia clínica y cuál debe ser la actitud cuando se detecta más de un patógeno en la misma muestra. Para los laboratorios estas pruebas plantean preguntas sobre si pueden sustituir a las técnicas utilizadas previamente, como el cultivo bacteriano. Todavía no se ha determinado la utilidad clínica y la coste-efectividad del uso de estas pruebas.

Tabla 195.2

Ensayos moleculares múltiples para la detección de virus respiratorios

PRUEBA	FABRICANTE	PATÓGENOS DETECTADOS*
RESPIRATORIOS		
NxTag	Luminex, Austin, TX	Gripe A, AH1, AH3, gripe B, VRS A/B, VP 1-4, MPVH, RV/EV [†] , CoVH, OC43/229E/NL63/HKU1, AdV, bocavirus humano, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i>
Verigene	Luminex, Austin, TX	Gripe A, AH1, AH3, gripe B, VRS A/B, VP, MPVH, RV, Adv, <i>Bordetella pertussis</i> , <i>B. parapertussis</i> , <i>bronchiseptica</i> , <i>B. holmesii</i>
FilmArray	BioFire, Salt Lake City, UT	Gripe A, AH1, AH1(2009), AH3, gripe B, VRS, VP 1-4, MPVH, RV/EV [†] , CoV, OC43, 229E, NL63, HKU1, AdV, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i> , <i>Bordetella pertussis</i>
ePlex	GenMark	Gripe A, AH1, AH1(2009), AH3, gripe B, VRS, VP 1-4, MPVH, RV, Adv B/C/E
GASTROINTESTINALES		
NxTag	Luminex, Austin, TX	Rotavirus A, norovirus GI/GII, AdV 40/41, <i>Campylobacter</i> , <i>Clostridium difficile</i> productor de toxinas A/B, <i>Escherichia coli</i> O157, <i>E. coli</i> enterotóxico, TL/TE, <i>E. coli</i> productor de toxina tipo Shiga (stx1/2), <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Giardia</i>
Verigene	Luminex, Austin, TX	Rotavirus, norovirus, <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Vibrio</i> , <i>Yersinia</i> , stx1/2
FilmArray	BioFire, Salt Lake City, UT	Rotavirus A, norovirus GI/GII, AdV 40/41, astrovirus, sapovirus I, II, IV, V, <i>Campylobacter</i> , <i>C. difficile</i> productor de toxinas A/B, <i>Plesiomonas shigelloides</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Y. enterocolitica</i> , <i>Vibrio</i> , <i>E. coli</i> enteroagregante, <i>E. coli</i> enteropatógeno, <i>E. coli</i> enterotóxico, <i>E. coli</i> productor de toxina tipo Shiga (stx1/2)/ <i>E. coli</i> O157, <i>Shigella</i> / <i>E. coli</i> enteroinvasivo, <i>Cryptosporidium</i> , <i>Cyclospora cayetanensis</i> , <i>E. histolytica</i> , <i>Giardia lamblia</i>
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL		
FilmArray	BioFire, Salt Lake City, UT	VHS-1, VHS-2, VVZ, CMV, VHH-6, enterovirus, parecovirus, <i>E. coli</i> K1, <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>

*Autorizada por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) en marzo de 2017. Fuera de EE.UU. se dispone de otras versiones que detectan otros virus.

[†]Detecta rinovirus y enterovirus pero no distingue entre ellos.

AdV, adenovirus; AH1, gripe A, hemaglutinina tipo 1; AH3, gripe A, hemaglutinina tipo 3; CMV, citomegalovirus; CoV, coronavirus; EV, enterovirus; MPVH, metaneumovirus humano; RV, rinovirus; TL/TE, toxinas termolábiles, termoestables; VHH, virus del herpes humano; VHS, virus del herpes simple; VP, virus paragripal; VRS, virus respiratorio sincitial; VVZ, virus varicela-zóster.

La FDA ha autorizado un panel múltiple para virus, bacterias y un hongo responsables de infecciones del SNC. Esta prueba ofrece información sobre la presencia de diversos microorganismos etiológicos que en el pasado planteaban dificultades a muchos laboratorios. En relación con otros paneles moleculares múltiples, aún se debe determinar su utilidad clínica y coste-efectividad. La susceptibilidad a la contaminación durante la realización del análisis ha sido un problema que todavía no se ha resuelto por completo.

Otro campo importante de aplicación de las pruebas moleculares es la detección de virus en sangre. Los ensayos aprobados por la FDA para detectar los ARN del VIH y del virus de la hepatitis C son esenciales para el manejo de estas infecciones, que incluye la prevención de la transmisión de la madre al lactante. Cada vez se utilizan más las pruebas moleculares para el virus de la hepatitis B. Además, se utilizan ampliamente en la actualidad pruebas moleculares para los virus causantes de enfermedad sistémica en pacientes inmunodeprimidos, especialmente CMV, VEB, VHS, el poliomavirus BK y adenovirus. El virus BK frecuentemente se estudia en muestras de orina, así como en la sangre. Para estos virus, así como para el VIH y los virus de la hepatitis, se requieren pruebas cuantitativas. En la actualidad se dispone de un análisis por PCR aprobado por la FDA para la determinación cuantitativa del ADN del CMV en plasma. Además, se han desarrollado estándares internacionales para el CMV, el VEB y el virus BK. Este aspecto es importante porque su utilización mejora la comparabilidad de las concentraciones de virus medidas en diferentes laboratorios.

Algunos laboratorios utilizan análisis mediante PCR y otros de tipo molecular desarrollados por los propios laboratorios para muchos otros virus, como el parvovirus B19; el virus del herpes humano 6; el virus del papiloma humano; los virus de la parotiditis, el sarampión y la rubéola, y el poliomavirus JC.

Se han utilizado los patrones de expresión génica del huésped en sangre completa para intentar diferenciar las infecciones virales de las bacterianas. Este método puede identificar rápidamente un perfil viral o bacteriano de la repetición de la expresión génica del huésped; esto acorta en gran medida el tiempo hasta el diagnóstico y evita potencialmente un tratamiento inapropiado al tiempo que sugiere unas terapias indicadas. Para su aplicación clínica se deberá disponer de métodos rápidos que incorporen esta información.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 196

El microbioma y la salud pediátrica

Patrick C. Seed

Desde el momento del nacimiento, el lactante humano está expuesto a una miríada de microorganismos que se encuentran en la madre y en el medio ambiente circundante. Los microorganismos rápidamente forman acumulaciones en todas las áreas expuestas del cuerpo, como la piel y el tracto enteral. Las comunidades microbianas reciben el nombre de **microbiota**, y ejercen un impacto sustancial sobre la fisiología a corto y largo plazo, que incluye el desarrollo y la función de la inmunidad y el metabolismo. Se estima que, en conjunto, el número de células bacterianas asociadas al cuerpo es 10 veces superior al número de células humanas del cuerpo. En conjunto, la totalidad de los microorganismos, incluidos los genes microbianos y las interacciones ambientales, constituyen el **microbioma**, y se estima que los genes microbianos del microbioma humano superan el número de genes humanos en al menos 100 veces, constituyendo en conjunto un macroorganismo con una fisiología colectiva inseparable. Los datos actuales indican que el microbioma evoluciona durante la vida, lo que influye en la salud y la enfermedad.

DETERMINACIÓN DEL MICROBIOMA

El conocimiento previo de los microorganismos que hay sobre y alrededor del cuerpo humano se basaba en métodos específicos para cultivar los microorganismos. Las tecnologías moleculares han revolucionado la identificación de microorganismos de difícil cultivo, microorganismos infrecuentes y microorganismos en comunidades complejas como las que se asocian con el cuerpo humano (fig. 196.1). El desarrollo de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la disponibilidad de la moderna secuenciación de ácidos nucleicos han mejorado la sensibilidad de la detección de muchos microorganismos y han dado lugar también al descubrimiento de nuevos microorganismos. Las tecnologías modernas de secuenciación, denominadas plataformas de **secuenciación de próxima generación**, permiten la



Fig. 196.1 Metodologías moleculares comunes en la identificación de los componentes y de las funciones de las comunidades microbianas complejas.

secuenciación de gran volumen y profundidad, con obtención de millones de secuencias a partir de una sola muestra biológica. Tres principales métodos utilizan la secuenciación de próxima generación para comprender la composición, diversidad y actividad del microbioma: 1) secuenciación de regiones específicas de especie de genomas como huellas codificadoras de ARN ribosomal y regiones intergénicas, llamada **metagenómica**, 2) secuenciación de ADN total y ensamblaje de fragmentos de la secuencia en grandes piezas genómicas, lo que se denomina **metagenómica no dirigida**, y 3) secuenciación de transcritos de ARN para descifrar la composición y, como sustituto de la actividad funcional, la actividad transcripcional de un microbioma, llamada **metatranscriptómica**. La capacidad computacional masiva y las nuevas herramientas bioinformáticas han posibilitado el análisis y la comparación de los grandes conjuntos de datos que han surgido a partir de estos métodos.

Además, se han desarrollado rápidamente otros dos métodos para determinar el fenotipo del microbioma. Primero, las determinaciones a gran escala de la composición peptídica de la microbiota, denominadas **proteómica**, se han utilizado cada vez con mayor frecuencia para describir la actividad de una muestra de microbioma, ya que los péptidos proporcionan información sobre la composición y la función de un microbioma. Segundo, en un método complementario denominado **metabolómica**, se determinan los metabolitos derivados del microbioma empleando técnicas avanzadas de cromatografía gaseosa y espectrometría de masas. En conjunto, la proteómica y la metabolómica describen mejor la actividad de un microbioma que los métodos de secuenciación de nucleótidos; sin embargo, en el momento actual proporcionan una menor profundidad de resolución y especificidad en relación con la composición y el fenotipo de un microbioma.

A pesar del poder de estas metodologías para estudiar el microbioma, no reemplazan aún al cultivo de los microorganismos en muchas circunstancias clínicas. *El cultivo de los microorganismos representa el medio más práctico para diferenciar las especies potencialmente patógenas de las especies más benignas* y proporciona información útil en la práctica clínica, como la sensibilidad a diversos antimicrobianos.

DESARROLLO DEL MICROBIOMA EN LA PRIMERA INFANCIA

Nuevos estudios sugieren que la placenta y el feto están expuestos a microorganismos durante la vida intrauterina, aunque aún se debe determinar el efecto que tiene esta exposición. La **prematuridad** como complicación de la infección de las membranas fetales y la **corioamnionitis**, subclínica o clínica, puede alterar la exposición a los microorganismos durante la vida intrauterina. La rotura de las membranas fetales y el posterior parto permiten una intensa exposición a los nuevos microorganismos maternos y del entorno, que asumirán lugares comunes en la microbiota en desarrollo. La forma de parto tiene una influencia importante sobre el microbioma de la vida temprana; los niños que nacen por vía vaginal son colonizados de modo agudo por microorganismos intestinales que reflejan el tracto

vaginal de la madre, y los niños nacidos por cesárea son colonizados por microorganismos que reflejan la piel y la cavidad bucal de la madre, como estafilococos y estreptococos, además de microorganismos procedentes del entorno circundante.

En el niño nacido por vía vaginal, los primeros microorganismos intestinales, denominados microorganismos pioneros, comprenden microorganismos como *Escherichia* y otras Enterobacteriaceae, *Bacteroides* y *Parabacteroides*. Se ha descrito que la lactancia materna exclusiva da lugar a unas cantidades elevadas de bifidobacterias y *Lactobacillus* en la semana siguiente al comienzo de la alimentación. Estos microorganismos probióticos tienen capacidades singulares para excluir de la colonización a posibles patógenos al secuestrar nutrientes y producir factores antimicrobianos al tiempo que estimulan el epitelio intestinal para que ajusten las uniones intercelulares y expresen péptidos antimicrobianos. Sin embargo, estos géneros han sido notablemente deficientes en algunas cohortes de lactantes amamantados, sobre todo en Estados Unidos.

El lactante prematuro nace muy probablemente por cesárea, y por ello es colonizado por mayores números de microorganismos relacionados con la piel como estafilococos coagulasa-negativos, de modo similar al niño nacido a término por cesárea. Sin embargo, puede que el lactante prematuro no pase por las mismas fases de expansión y diversificación del microbioma durante la primera semana de vida que atraviesa el niño nacido a término. No están del todo claros los factores relacionados con un retraso en la maduración, pero predeciblemente se relacionan con una alimentación enteral retrasada o limitada, una exposición ambiental normal al entorno del hogar y una exposición a intervenciones médicas, como tratamientos antimicrobianos.

El cambio más significativo en la microbiota intestinal parece producirse después del destete y con la introducción de alimentos sólidos. A medida que se produce la transición en el lactante de la leche materna a una alimentación con alimentos sólidos que contienen polisacáridos complejos de origen vegetal, la microbiota empieza a remodelarse de modo progresivo hacia una composición más madura que comienza a parecerse a la microbiota del adulto. Al mismo tiempo se modifica el potencial metabólico del microbioma para adaptarse a los cambios de la alimentación; el microbioma del recién nacido está Enriquecido con genes del sistema de la fosfotransferasa (PTS); hacia los 4 meses de edad cambia a una mayor abundancia de genes transportadores de lactosa, lo que refleja la ingesta de leche; hacia los 12 meses se produce otro cambio, con una gran abundancia de genes como los transportadores de β-glucosidos y las enzimas necesarias para degradar los hidratos de carbono complejos. Se conoce peor la maduración del microbioma infantil después de los primeros años hasta la edad adulta, y se requieren más estudios con un gran número de niños para comprender plenamente las fases del desarrollo de la maduración y el parecido con la microbiota del adulto maduro y sano.

La microbiota bucal del recién nacido es de origen materno; los lactantes nacidos por vía vaginal tienen predominantemente *Lactobacillus*, *Prevotella* y *Sneathia*, mientras que los lactantes nacidos por cesárea tienen más microorganismos de la piel materna, como *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium*. En los primeros 4 años de vida, la cavidad bucal está dominada por Firmicutes, como *Streptococcus* y *Staphylococcus*. Los lactantes alimentados con fórmula adquieren más Bacteroidetes, mientras que los que reciben lactancia materna tienen más bacterias de los filos Proteobacteria y Actinobacteria. Con la erupción de los primeros dientes se forman nuevos nichos ambientales para favorecer el desarrollo de comunidades microbianas. Aunque se pensaba que las bacterias cariogénas, como *Streptococcus mutans*, se adquirían después de la erupción de la dentición, datos recientes demuestran la presencias de estas bacterias antes de la erupción de los dientes en un reservorio en las partes blandas, lo que resalta la importancia de una buena higiene bucal del lactante incluso antes de que brote la dentición primaria.

A los 3 años de edad el microbioma bucal y salival infantil es complejo, aunque es menos variado que el microbioma del adulto. Se estima que la composición de la microbiota en el interior de la cavidad bucal con una dentición adulta completa tiene unas 1.000 especies bacterianas. Incluso con una cavidad bucal sana, la diversidad en las encías de los diferentes tipos de dientes es sustancial, y la diversidad cambia de modo espectacular con el desarrollo de afecciones de la cavidad bucal como la periodontitis. Aún se debe estudiar cómo evoluciona la microbiota entre la edad preescolar y la edad adulta. Además, es habitual en la infancia la colocación y la retirada de aparataje bucal por motivos ortodóncicos, lo que puede producir importantes alteraciones en el microbioma de la cavidad bucal.

Durante el primer año de vida aumenta la diversidad del microbioma de la piel del lactante, incluyendo la riqueza de especies y su uniformidad. Hay relativamente poca diferenciación entre las diferentes regiones de la piel del lactante pequeño, con más especies compartidas entre diferentes

partes del cuerpo, como los brazos, la frente y las nalgas, que en el lactante mayor, cuando las comunidades microbianas de cada zona se diferencian. Como ocurre con la microbiota bucal de los lactantes pequeños, la piel del lactante pequeño está colonizada predominantemente por Firmicutes, como Streptococcaceae y Staphylococcaceae, con la inclusión de bacterias de otros filos, como Actinobacteria, Proteobacteria y Bacteroidetes, a medida que madura la piel. El microbioma de la piel adulta exhibe un alto grado de geodiversidad: diferencias en la composición dependiendo del sitio y de la fisiología local, con las mayores diferencias en los sitios de piel seca y piel húmeda. Sin embargo, la relación entre el desarrollo de la piel en la infancia y la maduración del microbioma de la piel sigue siendo un objeto de estudio en el futuro.

La estructura social y las interacciones familiares desempeñan probablemente un papel importante en el desarrollo del microbioma de la vida temprana. La lactancia materna proporciona una conexión microbiológica entre las madres y los lactantes, que incluye la transmisión de microorganismos de tipo probiótico como lactobacilos y bifidobacterias, que pueden tener efectos protectores, como la protección frente a los procesos diarreicos y la atopia. Desde hace tiempo, los pediatras son conocedores de los riesgos y beneficios de las enfermedades infecciosas asociadas a la asistencia a guarderías, con ejemplos de cepas neumocócicas compartidas que producen otitis media y brotes de infección por el virus respiratorio sincitial y asociaciones con menor prevalencia de atopia, alergia y, posiblemente, asma. Los contactos familiares son factores de riesgo de adquisición de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y de posterior enfermedad. Los estudios demuestran también que al menos algunas partes del microbioma humano se transmiten entre los individuos del hogar y los animales domésticos, como perros y gatos. Por ejemplo, los miembros de una familia comparten las mismas cepas de *Escherichia coli* que se sabe producen infecciones del tracto urinario en uno de los miembros del hogar. Puede haber diferencias en la microbiota bucal en lactantes dependiendo de si los padres utilizaron o no la práctica de succionar el chupete para su limpieza. En entornos rurales, el microbioma compartido se extiende al ganado, las superficies y los miembros del hogar. Así, el desarrollo del microbioma durante la infancia con interacciones ambientales es un proceso complejo que se sigue estudiando.

EL MICROBIOMA Y EL DESARROLLO FISIOLÓGICO

Se están identificando papeles cada vez más complejos para el microbioma en el desarrollo de la fisiología de los mamíferos (fig. 196.2). Estos papeles comprenden el desarrollo del tracto enteral, el aparato respiratorio, el sistema inmunitario, el sistema hematológico, el sistema metabólico-endocrino y el sistema neurológico. Se hallan aún bajo intensa investigación los detalles del modo en que el microbioma contribuye a estos procesos del desarrollo en los seres humanos; sin embargo, el modelado en los sistemas

de otros mamíferos predice que el microbioma tiene un papel fundamental en diversas especies.

Microbioma y metabolismo

Poco después de la entrada en el mundo físico, el tracto enteral del mamífero es colonizado, y la interacción de los microorganismos pioneros tempranos en el tracto enteral estimula el desarrollo de la mucosa intestinal. En los modelos de animales recién nacidos y jóvenes, el retraso o la ausencia de la colonización intestinal da lugar a desarrollo incompleto del epitelio, aplanamiento de las criptas intestinales, pérdida de la vasculatura y disminución muy acusada de la función enzimática, como la fosfatasa alcalina y las glucosidases.

La microbiota entérica tiene un gran número de funciones en la fisiología del tracto enteral. Estimula el desarrollo del sistema inmunitario mucoso y sistémico, el desarrollo y la regeneración de los epitelios y endotelios, y la maduración y el mantenimiento del metabolismo. Este último aspecto incluye: 1) digestión de polisacáridos vegetales por lo demás indigeribles; 2) producción de vitaminas y cofactores; 3) metabolismo de xenobióticos, que incluyen fármacos clínicamente relevantes, y 4) estimulación del metabolismo local y sistémico, incluido el almacenamiento de lípidos. Los animales axénicos que carecen de microbiota entérica tienen una extracción limitada de nutrientes y un fenotipo de insuficiencia ponderal.

Los ratones axénicos nacidos en un ambiente estéril sirven como modelo para conocer el papel del microbioma en individuos sanos. Los ratones axénicos son humanizados mediante la colonización selectiva por comunidades microbianas fecales humanas. De manera similar al destete hacia una transición con alimentos sólidos, la alimentación de ratones humanizados con dietas con y sin polisacáridos da lugar a espectaculares alteraciones en los metabolitos centrales. Los ratones humanizados que han hecho el tránsito de una alimentación rica en polisacáridos y baja en grasas a una alimentación más occidentalizada, rica en grasas y monosacáridos, pasan por un florecimiento de los filos Actinobacteria y Firmicutes en la microbiota entérica, con una reducción acorde en Bacteroidetes, similar a las observaciones de aumento de Firmicutes y disminución de Bacteroidetes en la obesidad humana.

En los seres humanos puede haber patrones comunes en la composición de la comunidad microbiótica entérica madura y su función prevista. La secuenciación de microorganismos fecales de adultos en múltiples naciones ha puesto de manifiesto 3 patrones comunes de composiciones de la comunidad microbiana, denominados **biotipos**. Proporciones elevadas de *Bacteroides*, *Prevotella* y *Ruminococcus* en biotipos específicos sirven como centinelas de cada uno de los diferentes biotipos, y estos biotipos varían en individuos de diferentes continentes, incluidos Norteamérica, Europa y Asia, lo que en gran medida refleja diferencias culturales y dietéticas. El microbioma del lactante es muy variable; los biotipos maduros y estables se forman poco después del destete y después de la lactancia. Se han descrito biotipos de lactancia materna y de alimentación con fórmula, con un enriquecimiento notable de bacterias gramnegativas como *E. coli* y anaerobios del género *Clostridium* en los lactantes alimentados con fórmula. Se conocen bien los biotipos vaginales de las mujeres jóvenes y de mayor edad, que varían dependiendo de la edad, la raza y el origen étnico.

Microbioma, inflamación e inmunidad

Los microorganismos que componen el microbioma son muy importantes en relación con la programación inmunitaria temprana, el desarrollo de tolerancia inmunitaria y el mantenimiento global de los valores de ajuste de la inmunidad. Las células producen diversos receptores para reconocer los ligandos microbianos, en un proceso denominado **reconocimiento de patrones**. A su vez, los microorganismos producen una estimulación intencional y no intencional de dichos receptores celulares para activar y reprimir las vías inflamatorias. Ejemplos clásicos de tales interacciones reguladoras son los peptidoglicanos en las bacterias que se unen al receptor tipo Toll 2 (TLR-2, en complejo con el TLR3 y el TLR6), los lipopolisacáridos de bacterias gramnegativas que se unen al TLR4 y los glucanos de hongos que se unen al receptor de dextina. Entre los resultados de estas interacciones con los receptores se incluyen la producción de quimiocinas y citocinas, la diferenciación y el desarrollo celulares, la alteración del metabolismo y la estimulación de los programas de muerte y supervivencia celulares, todos supeditados al tipo de célula, el estado celular y la magnitud de la estimulación.

La estimulación por los microorganismos de estos sistemas de reconocimiento microbiano es tan importante para el desarrollo que animales criados en ausencia de microorganismos tienen menores respuestas inmunitarias innatas, como péptidos antimicrobianos en las superficies mucosas, alteración de la regulación de las respuestas proinflamatoria y de



Fig. 196.2 Papeles fisiológicos y patológicos del microbioma con importancia en pediatría. El microbioma humano tiene repercusión sobre la salud y el desarrollo desde el embarazo hasta la vida adulta con procesos relacionados y no relacionados con la infección.

tolerancia inmunitaria y menor número de poblaciones de linfocitos T y B. Tras la restauración de la colonización normal del tracto enteral después de haberse mantenido estéril varias semanas, los animales mantienen respuestas citocínicas aberrantes a largo plazo con respuestas proinflamatorias hiperactivas a los estímulos, demostrando así las consecuencias persistentes de la alteración de la adquisición microbiana temprana. Los diferentes patrones de colonización en las fases tempranas de la vida se correlacionan también con el desarrollo inmunitario a largo plazo. En un estudio escandinavo, niños con colonización persistente por *E. coli* en fases tempranas de la vida tuvieron mayores niveles de memoria sostenida de linfocitos B (CD3⁺CD20⁺CD27⁺) al año y medio de vida que niños con menores niveles de colonización por *E. coli*, a pesar incluso de una abundante colonización por *Lactobacillus*, bacterias probióticas prototípicas.

Microbioma y conexiones neurobiológicas

Los nuevos estudios están demostrando un eje intestinal-cerebral que puede alterarse por la composición y la actividad del microbioma entérico. Investigaciones en modelos animales han demostrado que el microbioma altera el sistema hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. Los ratones axénicos tienen una conducta exagerada de estrés y ansiedad acompañada de un aumento en las concentraciones de corticosterona y de adrenocorticotropina en comparación con ratones libres de patógenos colonizados de modo convencional. La *neuroplasticidad*, que incluye la neurogenia y la activación de la microglía, está regulada por la microbiota. La RM funcional ha demostrado que la ingestión de 5 cepas de bacterias de tipo probiótico altera la actividad cerebral en los seres humanos, dando lugar a una disminución en las respuestas cerebrales a las tareas de atención emocional en las regiones cerebrales de entrada de estímulos sensoriales y emocionales. Aunque solo pueda inferirse el mecanismo subyacente a estos cambios, el tracto solitario y, por ende, el nervio vago parecen mediar en la conexión entre el tracto intestinal y el cerebro.

Otro mecanismo por el cual el microbioma intestinal puede alterar la actividad cerebral es mediante los metabolitos que produce. La administración de leche fermentada con microorganismos de tipo probiótico, sobre todo *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, a gemelos monocigotos humanos y a ratones no cambió de modo espectacular la composición del microbioma intestinal, pero si alteró sus perfiles transcripcionales, con una desviación hacia un aumento en la fermentación de hidratos de carbono a ácidos grasos, que se piensa que atenúa las emociones de tristeza en los seres humanos.

CONTRIBUCIONES DEL MICROBIOMA A LA ENFERMEDAD

Hay estudios que demuestran que algunas comunidades microbianas pueden actuar de forma concertada para ejercer efectos negativos sobre la salud, mientras que otras comunidades pueden restaurar la salud o conferir resistencia a la enfermedad. En las secciones que siguen se aportan algunos ejemplos de este concepto de alteración de las comunidades microbianas, denominada también **disbiosis**.

Microbioma del nacimiento prematuro

Si bien la etiología del parto prematuro es multifactorial, afecciones inflamatorias como infecciones subclínicas y clínicamente manifiestas de la madre y el feto ponen en marcha el proceso del parto prematuro. El perfil de biomarcadores inflamatorios subraya este punto, ya que mujeres que tienen un parto prematuro tienen un aumento en la angiotensina, la interleucina 8 y el receptor 1 del factor de necrosis tumoral, junto con alteraciones específicas de raza en otras citocinas y quimiocinas. En trabajos previos se señala que las mujeres que tienen un parto prematuro tienen aumento en la colonización vaginal por el género *Gardnerella* y por *Lactobacillus crispatus*. La diversidad de la microbiota del fondo de saco vaginal posterior de las mujeres que tienen un parto prematuro es menor que la de las mujeres que tienen un parto a término. Un metaanálisis del tratamiento temprano de la vaginosis con clindamicina antes de la semana 22 del embarazo demostró una reducción en el parto prematuro espontáneo antes de las 37 semanas, en línea con una asociación entre la disbiosis de la microbiota asociada a la gestación y el parto prematuro.

Tradicionalmente se ha supuesto que la cavidad amniótica y el feto eran estériles antes de la rotura de las membranas fetales al nacimiento. Sin embargo, varios trabajos identifican la presencia de ADN bacteriano en el meconio, con dos tipos de meconio predominantes con independencia del modo de alumbramiento: 1) dominado por Enterobacteriaceae, y 2) dominado por Leuconostocaceae, Enterococcaceae y Streptococcaceae. Además, los datos indican que el líquido amniótico en la corioamnionitis subclínica y clínicamente manifiesta tiene datos de presencia de microorganismos derivados de la vagina materna, que incluyen microorganismos

difícilmente cultivables o no cultivables como los géneros *Mycoplasma*, *Ureaplasma* y *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Sneathia sanguinegens* y *Leptotrichia amnionii*. Existe una correlación entre la carga de microorganismos intraamnióticos y el grado de prematuridad. La invasión microbiana del espacio amniótico puede llevar a la inducción de vías inflamatorias por medio de receptores de reconocimiento de patrones microbianos del sistema inmunitario innato, como los TLR. El resultado puede ser la inducción del parto y estrés fisiológico sobre el feto y la madre. La exposición a factores microbianos puede tener consecuencias sobre el desarrollo pulmonar e intestinal, lo que prepara el escenario para una posible patología posnatal, como la enterocolitis necrosante (ECN). Más allá de una amenaza aguda a la diáda maternofetal, la corioamnionitis puede no producir las consecuencias a largo plazo en el neurodesarrollo que se pensaba que causaba, porque niños prematuros nacidos de madres con corioamnionitis han tenido desenlaces cognitivos y neuropsiquiátricos similares hasta incluso los 18 años de edad a los de lactantes no expuestos a corioamnionitis.

Cambios en el microbioma con la enterocolitis necrosante

La ECN es una enfermedad devastadora del intestino neonatal, que de modo desproporcionado afecta a lactantes muy prematuros con un peso inferior a 1.500 g al nacimiento. Las etapas anatopatológicas en la ECN comprenden inflamación intestinal con pérdida de la función de barrera, invasión microbiana del intestino y posible muerte del intestino afectado. Años de investigación implicaron a microorganismos específicos como causa de la ECN en series de casos; sin embargo, ninguna de las etiologías específicas propuestas fue común a todos los casos de ECN y los causantes fueron, en cambio, los microorganismos emergentes tras una patología intestinal grave.

Actualmente se prefiere un modelo de disbiosis del microbioma intestinal de la vida temprana en la patogenia de la ECN. Se ha demostrado en estudios epidemiológicos llevados a cabo en lactantes de muy bajo peso al nacimiento una asociación de las cefalosporinas y la duración de la exposición a antibióticos con el desarrollo de ECN, en línea con la idea de que desviaciones en la microbiota predisponen a la ECN o la desencadenan. Hay estudios que demuestran una menor diversidad de la microbiota antes y durante la ECN. La microbiota en la ECN en el momento de los síntomas clínicos se asemeja a la microbiota 72 horas antes del comienzo pero no a la microbiota 1 semana antes del comienzo de los síntomas, lo que sugiere que la desviación en la microbiota intestinal comienza bastante antes de la aparición de la ECN. Algunas diferencias en la colonización temprana después del nacimiento pueden presagiar un mayor riesgo de ECN.

Microbioma y trastornos alérgicos

Dado el papel del microbioma en el desarrollo y la modulación de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, se ha prestado un considerable interés a su papel en el desarrollo y la exacerbación de afecciones alérgicas como la dermatitis atópica.

El microbioma de la piel se ha estudiado antes, durante y después del tratamiento de las exacerbaciones de la **dermatitis atópica**. Las exacerbaciones dan lugar a pérdida de diversidad de bacterias en la zona afectada, y el tratamiento introduce una nueva diversidad. *S. aureus* y *Staphylococcus epidermidis* aumentan antes y después de las exacerbaciones atópicas, mientras que los géneros *Streptococcus* y *Corynebacterium* aumentan inmediatamente antes y durante la mejoría clínica. En ratones, el tratamiento oral de animales lactantes con antibióticos no absorbibles aumenta la inmunoglobulina (Ig) E sérica y los síntomas clínicos, como el prurito, y produce rasgos de tipo atópico. Estos datos sugieren que la dermatitis atópica se ve influida por el microbioma cutáneo local y por microbiomas más distantes, como el del tracto intestinal, lo que también sugiere por qué la administración de probióticos orales, como el género *Lactobacillus*, puede disminuir la dermatitis atópica con una desviación acompañante en el equilibrio de linfocitos T cooperadores (Th1/Th2) y aumento en el interferón-γ, que forman parte de la tolerancia inmunitaria.

El aparato respiratorio es una localización común de las enfermedades alérgicas, y las infecciones se han asociado desde hace mucho con exacerbaciones alérgicas del tracto respiratorio. La idea tradicional es que el árbol respiratorio inferior es estéril; sin embargo, estudios del microbioma de las vías respiratorias en niños y adultos sanos y asmáticos indican que esta idea es incorrecta. Cuando se estudian muestras obtenidas mediante broncoscopía y cepillado citológico, las vías respiratorias tienen una microbiota diversa durante la buena salud.

La determinación de la microbiota del aparato respiratorio inferior de niños sanos y asmáticos indica diferencias significativas. Estudios antiguos basados en el cultivo indican que la colonización en fases tempranas de la vida del árbol respiratorio neonatal por *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Streptococcus pneumoniae* se asocia con un mayor riesgo de asma en la

infancia. Estos mismos microorganismos se asocian también estrechamente con las exacerbaciones asmáticas. En un modelo murino, la colonización en fases tempranas de la vida de la nasofaringe neonatal por *H. influenzae* reduce el número de linfocitos T reguladores asociados, y los animales colonizados tienen mayor hiperreactividad de las vías respiratorias después de la sensibilización con alérgenos y la provocación inhalatoria. Se ha propuesto que *Mycoplasma pneumoniae* es el principal inductor bacteriano de las exacerbaciones del asma infantil cuando se identifica una infección. El empleo de determinaciones de la composición de la microbiota de las vías respiratorias inferiores independientes del cultivo (v. fig. 196.1) indica que los niños con asma tienen mayor probabilidad de tener mayores cantidades de Proteobacteria, como *H. influenzae*, así como Firmicutes, como los géneros *Staphylococcus* y *Streptococcus*. Es de destacar que los niños sanos tienen mayor probabilidad que los niños asmáticos emparejados por edad de tener Bacteroidetes en las vías respiratorias inferiores, sobre todo el género *Prevotella*, que es un grupo de bacterias anaerobias. La asociación de unas vías respiratorias sanas con una población de bacterias anaerobias en el árbol respiratorio inferior es inesperada porque antes se suponía que un ambiente con presión parcial de oxígeno elevada es tóxico para los anaerobios. Este estudio indica que el ambiente de las vías respiratorias es significativamente diferente de lo que previamente se había pensado, y es preciso estudiar los atributos potencialmente protectores de una microbiota nativa asociada a la salud para determinar si estas asociaciones son también causales.

Microbioma de las vías respiratorias en la fibrosis quística

La fibrosis quística (FQ) se caracteriza por una enfermedad e inflamación progresivas de las vías respiratorias con agudizaciones acompañadas de pérdida de la función pulmonar. En los pacientes con FQ se produce un cambio dependiente de la edad en la colonización de las vías respiratorias inferiores, que comienza en las primeras fases de la infancia con *S. aureus* y *H. influenzae* y progresivamente se desvía hacia microorganismos más intrínsecamente multirresistentes, incluidas las bacterias notoriamente persistentes y refractarias al tratamiento, *Pseudomonas aeruginosa* y complejo de *Burkholderia cepacia*. El análisis molecular independiente del cultivo de la microbiota asociada al pulmón en la FQ ha puesto de manifiesto comunidades microbianas mucho más complejas de lo que se había esperado, y ha demostrado una asociación entre la edad del paciente y la gravedad de la enfermedad. Además de la presencia de diversos microorganismos previamente inesperados en las vías respiratorias, como anaerobios y micobacterias, la gravedad de la enfermedad se relaciona de modo inverso con la diversidad de la comunidad microbiana de las vías respiratorias inferiores, de modo que una enfermedad menos avanzada se asocia con una mayor riqueza y regularidad de especies. Por el contrario, la pérdida de diversidad, incluido el cambio de unas comunidades microbianas menos complejas a otras dominadas por *P. aeruginosa*, se correlaciona fuertemente con la gravedad de la enfermedad, y las concentraciones de *H. influenzae*, el colonizador de la primera infancia, tienen una correlación negativa con la gravedad de la enfermedad. Aunque los antibióticos ralentizan el deterioro progresivo de la función pulmonar, disminuye también la diversidad de la comunidad microbiana, lo que sugiere un equilibrio entre una microbiota diversa y reduce la dominancia de ciertos microorganismos, como *P. aeruginosa*.

El microbioma durante la diarrea asociada a antibióticos y la colitis por *Clostridium difficile*

El tratamiento con antibióticos orales y parenterales da lugar a una alteración rápida y significativa de la microbiota intestinal. Los individuos sanos que toman ciprofloxacino en estudios de investigación tienen cambios espectaculares pero individuales en el microbioma, con reducciones significativas de bacterias fuera de su espectro de actividad esperado, lo que resalta la intradependencia de los miembros de la comunidad microbiana en relación con su estabilidad en la comunidad como conjunto. Además, la respuesta al ciprofloxacino en estos sujetos varió según los individuos, lo que sugiere grados diferentes de estabilidad de la microbiota y de resistencia frente a las agresiones, como los antibióticos. En general, con la excepción de algunos miembros infrecuentes, la comunidad quedó restablecida en gran medida en el transcurso de 4 semanas después de haber completado el tratamiento antibiótico.

Algunos antibióticos, como la amoxicilina-clavulanato, con el conocido efecto adverso de diarrea asociada a su administración, producen pérdida de *Clostridium* y *Bacteroides*, que se sabe que son importantes para la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y el metabolismo de hidratos de carbono de otro modo indigeribles. En conjunto, su pérdida puede disminuir la integridad metabólica del epitelio intestinal que utiliza AGCC para

obtener energía, al tiempo que da lugar a un ambiente de alta osmolaridad en el que el líquido es arrastrado hacia la luz intestinal. La diarrea asociada a antibióticos puede ser consecuencia de estos efectos combinados.

Una de las complicaciones más graves de la exposición a los antibióticos es el desarrollo de **diarrea asociada a *Clostridium difficile*** (DADC), que se asocia con una morbilidad e incluso mortalidad elevadas. Los estudios microbiológicos sugieren que *C. difficile* es un constituyente común de la microbiota en desarrollo en fases tempranas de la vida, con menos prevalencia durante el resto de la vida. Más del 30% de los lactantes están colonizados por *C. difficile* en el primer mes de vida, continuando hasta aproximadamente los 6 meses de edad. Al año de edad, la colonización varía entre el 15 y el 70% y luego disminuye hasta la edad adulta, cuando se estima que el estado de portador es <3%. Aunque se ha encontrado *C. difficile* en la microbiota vaginal de mujeres embarazadas, el parto vaginal no se ha asociado con mayores tasas de colonización neonatal por *C. difficile*; las tasas de colonización en los partos vaginales y por cesárea son del 30 y el 37%, respectivamente. Se ha descrito que la DADC da lugar a 35-45 hospitalizaciones por 10.000 ingresos pediátricos en niños de 1-9 años de edad.

Aunque los estudios no han determinado aún la evolución natural del microbioma intestinal antes, durante y después de la resolución de la DADC en niños, los estudios moleculares de la microbiota intestinal en adultos proporcionan algunos detalles de las consecuencias de la DADC sobre la microbiota intestinal. Los estudios que emplean secuenciación profunda de las heces de individuos con DADC y con colonización por *C. difficile* sin enfermedad han revelado una reducción de ciertos géneros bacterianos que acompañan a la presencia de colonización por *C. difficile*. Entre estos géneros se incluyen *Blautia*, *Pseudobutyryvibrio*, *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Anaerostipes*, *Subdoligranulum*, *Ruminococcus*, *Streptococcus*, *Dorea* y *Coprococcus*. La relación causal de los cambios del microbioma y los acontecimientos que desencadenan la transición desde la colonización hasta la enfermedad sintomática siguen siendo desconocidos, aunque probablemente se relacionen con la depleción de diversas especies que compiten con *C. difficile*. De modo similar a los estudios sobre la diarrea asociada a antibióticos, estos estudios demuestran también una reducción en especies del género *Clostridium* productoras de butirato, que son importantes productores de butirato como fuente de energía para el epitelio intestinal y para mantener su integridad.

Aunque antibióticos como el metronidazol y la vancomicina se han utilizado para tratar la DADC, el tratamiento tradicional no elimina la DADC recurrente en la medida en que podría esperarse. Para tratar este problema, el **traspante fecal** o la administración de heces de donantes sanos a receptores con DADC es un tratamiento coste-efectivo de la DADC y superior a estos antibióticos a la hora de reducir la probabilidad de enfermedad recurrente. Acompañando a la resolución clínica figura el aumento de Bacteroidetes y de los grupos IV y XIVa de *Clostridium*, con una disminución asociada de Proteobacteria. Un estudio reciente de niños con DADC mostró unas tasas de resolución del 94, el 75 y el 54% después de la administración intragástrica de un trasplante fecal de un banco de heces de donantes en niños previamente sanos, niños con enfermedades médicas complejas y niños con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), respectivamente.

Microbioma y asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son enfermedades inflamatorias crónicas del tracto intestinal; se cree que son consecuencia de la intersección de la susceptibilidad del huésped y de la disbiosis, una alteración de la microbiota intestinal. Estudios realizados con gemelos indican unas tasas de concordancia en gemelos monocigotos del 10-15% en la colitis ulcerosa y del 30-35% en la enfermedad de Crohn, lo que demuestra un componente genético en estas enfermedades, al tiempo que destaca factores ambientales que probablemente inducen y activan la progresión de la enfermedad. Más de 150 polimorfismos de un solo nucleótido (PSN) se asocian con estas enfermedades, lo que pone de manifiesto los posibles defectos en el manejo de los microorganismos, incluidos defectos en la función de barrera, la inmunidad innata, la autofagia, la inmunidad adaptativa y el metabolismo y la homeostasis celulares.

En la EII, la microbiota sufre una alteración asociada con la enfermedad en el tracto intestinal. Aunque se ha descrito una considerable heterogeneidad, con frecuencia se demuestra que la EII se acompaña de disminución de bacteroides, clostrídios, bifidobacterias y Firmicutes. Recíprocamente, se describen aumentos de *E. coli* y otras Enterobacteriaceae. También se ha descrito un aumento de metabolizadores de azufre en la EII. Se han utilizado antibióticos junto con tratamientos biológicos, como anticuerpos dirigidos a neutralizar el factor de necrosis tumoral, en el tratamiento de la disbiosis

de la EII y la reacción inflamatoria. Están en marcha estudios de trasplante fecal para determinar si una microbiota no inflamatoria de un donante sano puede mitigar los síntomas y la progresión de la EII.

Microbioma y obesidad

La obesidad y el síndrome metabólico se asocian con cambios importantes en el microbioma intestinal en términos de composición y función metabólica, que en último término dan lugar a una mayor extracción de energía a partir de la alimentación. Aunque un estudio muy citado sobre el microbioma en la obesidad observó un aumento en el cociente de los filos Firmicutes:Bacteroidetes, sigue habiendo un considerable debate sobre los cambios del microbioma específicos de la obesidad. En muchos estudios se ha demostrado una disminución en los cocientes Firmicutes:Bacteroidetes en la microbiota fecal de individuos obesos en comparación con controles delgados. Nuevos estudios muestran que las proporciones de grupos a nivel de filo pueden ser menos importantes que los cambios en los subgrupos de Firmicutes que producen **butirato**, ácido graso que se sabe que se produce fácilmente y es utilizado como sustrato por el epitelio intestinal, de manera que se generan calorías que puede absorber el huésped.

El microbioma intestinal beneficia al huésped de modos importantes, entre ellos un aumento de la extracción calórica a partir de sustratos indigeribles como los polisacáridos de la alimentación. El microbioma produce enzimas degradativas para desdobljar estos sustratos; por el contrario, el genoma humano no codifica enzimas con funciones comparables, como algunas glucosilhidrolasas. Estudios moleculares indican que el microbioma intestinal puede también interactuar con el epitelio intestinal de tal modo que altera la homeostasis general de la energía y el almacenamiento de grasas. Por ejemplo, el microbioma intestinal puede producir AGCC que, a su vez, alteran la expresión de péptidos endocrinos, como el péptido 1 similar al glucagón y el péptido YY, que alteran la homeostasis de la glucosa y la saciedad, respectivamente. Además, por medio de la producción de AGCC y de cetonas, la microbiota puede alterar el tono simpático. Se sabe que algunos microbios específicos suprimen, y otros inducen, el **factor adiposo** inducido por el ayuno (denominado también proteína 4 similar a angiotropina), un inhibidor de la lipoproteína lipasa de los tejidos intestinal, hepático y adiposo. La colonización por una diversa microbiota suprime la expresión del factor adiposo inducida por el ayuno, y la alimentación occidental con suplementos de *Lactobacillus paracasei* suprimió aún más la por otra parte alta expresión del factor adiposo inducida por el ayuno. Los ratones alimentados con una dieta occidental desarrollaron adiposidad, que se pudo transferir a ratones receptores delgados después del trasplante de microbiota de ratones obesos. Recíprocamente, los ratones obesos tratados con antibióticos experimentaron menor resistencia a insulina, menores índices glucémicos en ayunas y mejor tolerancia a la glucosa que los homólogos no tratados, lo que implica más aún al microbioma en estos cambios fisiológicos.

El microbioma durante la malnutrición

La malnutrición es una causa importante de morbilidad en todo el mundo. En su forma más grave, la malnutrición puede dar lugar al **kwashiorkor**, que se caracteriza por edema generalizado, anorexia, hipertrrofia hepática grasa, úlceras cutáneas e irritabilidad. Se distribuyen alimentos listos para su consumo con el fin de restablecer la nutrición en áreas con importantes restricciones de alimentación. Se realizó un estudio en Malawi con gemelos monocigotos y dicigotos en busca de alteraciones en el microbioma asociadas a malnutrición de moderada a grave, incluido el kwashiorkor. En los gemelos con grados discordantes de malnutrición que recibieron suplementos alimentarios, los gemelos con malnutrición leve previo tuvieron cambios significativos de la microbiota intestinal durante el transcurso de la suplementación. Por el contrario, los gemelos con kwashiorkor previo tuvieron cambios escasos o nulos de la microbiota en respuesta a la suplementación nutricional. Estos hallazgos se recapitularon en cierta medida después del trasplante de la microbiota de los gemelos a ratones previamente estériles. Los ratones que recibieron la microbiota de los gemelos de Malawi con kwashiorkor experimentaron una pérdida de peso más espectacular con una alimentación de tipo malawiano y una pérdida más rápida de su ganancia ponderal una vez apartados de los suplementos alimentarios listos para su empleo que los ratones a los que se trasplantaron heces de gemelos más sanos. Los ratones a los que se trasplantaron microbiotas de pacientes con kwashiorkor tuvieron problemas mantenidos con el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y aminoácidos a pesar de la suplementación nutricional de la dieta malawiana. En conjunto, estos datos indican que la malnutrición grave es consecuencia de la combinación de déficits nutricionales y de un microbioma con capacidades metabólicas alteradas que no se restablecen con facilidad con los tratamientos contemporáneos de suplementación nutricional.

MANIPULACIÓN TERAPÉUTICA DEL MICROBIOMA

La manipulación terapéutica del microbioma se clasifica en 5 categorías generales: antimicrobianos, prebióticos, probióticos, simbióticos, posbióticos y trasplante fecal (v. DACD y EII, más arriba). Los **posbióticos** son componentes microbianos no viables o metabolitos microbianos que pueden alterar la microbiota o producir alteraciones fisiológicas en el huésped. Se dispone de escasos datos como para justificar aquí unos comentarios sobre la terapéutica con posbióticos.

Prebióticos

Se define el término *prebiótico* como «componentes de alimentos no digeribles que proporcionan un beneficio al huésped al estimular de modo selectivo el crecimiento y/o la actividad de una o de un número limitado de bacterias del colon, y de este modo mejoran la salud del huésped». Mientras que los antimicrobianos reducen algunas porciones de la microbiota, los prebióticos se dirigen a promover el crecimiento de microorganismos beneficiosos, como bifidobacterias y lactobacterias. Típicamente, los prebióticos son hidratos de carbono como oligosacáridos que pueden ser metabolizados de modo selectivo por constituyentes de la microbiota. Pueden no solo estimular el crecimiento de microorganismos deseables, sino que también pueden ser catabolizados a productos finales beneficiosos, como AGCC, que pueden, a su vez, ser utilizados como sustratos para obtener energía por el epitelio intestinal. Los oligosacáridos prebióticos se encuentran de modo natural en la leche materna y se han utilizado como suplementos de la leche materna y de fórmula.

La administración de prebióticos en lactantes nacidos a término ha producido el esperado brote de crecimiento de bacterias; sin embargo, no se han establecido con claridad beneficios clínicamente significativos derivados de la suplementación de prebióticos. El tratamiento de lactantes nacidos a término con fructooligosacáridos aumenta las bifidobacterias fecales, pero sin un cambio en el crecimiento del lactante, a pesar de que algunos lactantes tengan un aumento de los AGCC en la masa fecal. Una revisión sistemática del tema ha proporcionado una conclusión similar.

Los lactantes prematuros tienen concentraciones bajas o nulas de bifidobacterias y lactobacilos en el tracto intestinal, a pesar de una nutrición plena con leche materna. Se ha propuesto la suplementación con prebióticos para aumentar estas poblaciones bacterianas en el tracto intestinal del lactante prematuro. Entre los beneficios propuestos puede haber una disminución de la ECN. Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios clínicos aleatorizados suficientemente potentes para demostrar la validez de esta hipótesis.

Probióticos

Los probióticos son microorganismos viables que poseen beneficios para la salud después de su administración. Casi todos los probióticos son aislados de la microbiota humana, aunque no tienen por qué residir necesariamente en el individuo que los toma con fines terapéuticos. Los probióticos también pueden administrarse para aumentar las concentraciones de un microorganismo ya presente en la microbiota. Generalmente los probióticos se han administrado por vía oral o como óvulos vaginales.

Son múltiples los géneros y especies bacterianas y fúngicas estudiados para determinar sus efectos probióticos. Los géneros bacterianos comunes comprenden bifidobacterias, lactobacilos, estreptococos, enterococos y *E. coli*. Se han estudiado los efectos probióticos de un menor número de microorganismos no bacterianos. *Saccharomyces boulardii* se relaciona con la levadura de panadero (*Saccharomyces cerevisiae*), pero se aisló por sus efectos beneficiosos específicos.

No se deben confundir estos microorganismos probióticos con cepas más patógenas dentro de sus géneros y especies. La mayoría de los probióticos se ha aislado atendiendo a su asociación con estados de salud. Las bifidobacterias y los lactobacilos son comunes en la leche materna y en las heces de lactantes con incidencia baja de enfermedades diarreicas y alergia. Con excepción de individuos con inmunodeficiencias significativas, barreras mucosas gravemente alteradas y catéteres centrales, donde muchos de estos microorganismos pueden adherirse al plástico con una translocación transitoria por lo demás benigna a partir del tracto intestinal, se ha demostrado que estos probióticos bacterianos son relativamente inocuos incluso después de la administración de miles de millones de unidades formadoras de colonias. Los efectos adversos más comunes asociados con los probióticos son dolor cólico abdominal, náuseas, fiebre, heces blandas, flatulencia y trastornos del sentido del gusto.

Aunque se han administrado ampliamente probióticos bacterianos a los seres humanos, las pruebas sobre su eficacia se limitan a un pequeño número de afecciones. Los probióticos han mostrado eficacia de manera regular en afecciones específicas, como la diarrea asociada a antibióticos, en la preven-

ción y reducción de la atopia en niños de alto riesgo y en las reducciones de la duración y recurrencia de la infección por *C. difficile*. Los estudios indican una reducción de la ECN en lactantes prematuros. Los probióticos pueden reducir el riesgo de infecciones respiratorias y de infecciones del tracto urinario recurrentes al tiempo que reducen los síntomas y la frecuencia de las exacerbaciones de la EII.

La diarrea asociada a antibióticos se reduce en frecuencia y duración. Un metaanálisis indicó un riesgo relativo (RR) de diarrea asociada a antibióticos con la administración de probióticos de 0,58 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,05-0,68) en estudios combinados con empleo de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus* y/o *Bacillus*. Por lo general, la administración de combinaciones de microorganismos no ha dado lugar a una mayor eficacia.

Un metaanálisis que estudió específicamente la eficacia de los probióticos en la reducción de la incidencia de DACD demostró pruebas moderadas a favor de esta práctica. En un análisis de más de 1.800 estudios, incluidos muchos de población pediátrica, los probióticos redujeron la DACD en un 64%, con un RR de 0,36 (IC del 95%, 0,26-0,51). Se analizó un subgrupo pediátrico en estudios relevantes, y se puso de manifiesto un beneficio en los pacientes pediátricos y en un subgrupo de niños sanos (RR, 0,37; IC del 95%, 0,23-0,60). Se utilizaron varios probióticos, incluidas diferentes cepas de *Lactobacillus* y *S. boulardii*.

Se han llevado a cabo más de 15 estudios para investigar el efecto de la administración de probióticos durante el embarazo y a lactantes para prevenir la dermatitis atópica. El metaanálisis sugiere un modesto beneficio de la administración de probióticos para prevenir el desarrollo de dermatitis atópica. Los estudios han supuesto principalmente la administración de *Lactobacillus rhamnosus*. Los estudios han incluido la administración a la madre embarazada, al lactante o a ambos. El RR global de 0,79 (IC del 95%, 0,71-0,88) fue generalmente constante con independencia del tratamiento de la madre, del niño o de ambos. La duración fue generalmente >6 meses; sin embargo, no pareció que la duración alterara significativamente el efecto. El RR fue similar en cuanto a la prevención de la dermatitis atópica asociada y no asociada a IgE.

Los **símbioticos** son combinaciones de un probiótico y un prebiótico, que es utilizado específicamente por el probiótico. En un extenso ensayo controlado con placebo y con doble enmascaramiento de más de 4.500 lactantes de la India se vio que la administración diaria por vía oral de un preparado simbiótico con *Lactobacillus plantarum* y fructooligosacárido durante el periodo neonatal produjo reducciones significativas de la septicemia, la neumonía, las infecciones cutáneas y la mortalidad por todas las causas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 2

Medidas preventivas

Capítulo 197

Prácticas de vacunación

Henry H. Bernstein, Alexandra Kilinsky
y Walter A. Orenstein

generalizado por el U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) indicó que la vacunación infantil recibía una puntuación óptima, basada en la carga clínica prevenible de la enfermedad y el coste-efectividad.

La **inmunización** es el proceso de inducir inmunidad contra una enfermedad específica. La inmunidad puede lograrse de forma pasiva o activa. La **inmunidad pasiva** se genera mediante la administración de preparados que contienen anticuerpos. La **inmunidad activa** se consigue con la administración de una vacuna o toxido para estimular la producción de una respuesta humoral y/o celular prolongada del sistema inmunitario. En 2019 se recomienda que los lactantes, niños y adolescentes de Estados Unidos se vacunen de modo sistemático frente a **16 patógenos**: *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus de la poliomielitis, *Haemophilus influenzae* tipo b (**Hib**), hepatitis A, hepatitis B, virus del sarampión, virus de la parotiditis, virus de la rubéola, rotavirus, virus de la varicela-zóster, neumococo, meningococo, virus gripal y virus del papiloma humano (**VPH**).

INMUNIDAD PASIVA

En lugar de que el propio sistema inmunitario del cuerpo produzca anticuerpos, la inmunidad pasiva se logra mediante la administración de anticuerpos preformados. La protección es inmediata, aunque transitoria, y dura de semanas a meses. Entre los productos utilizados se incluyen:

- ◆ Inmunoglobulina administrada por vía intramuscular (**IGIM**), intravenosa (**IGIV**) o subcutánea (**IGSC**).
- ◆ Preparados de inmunoglobulinas específicas o hiperimunes administradas por vía intramuscular (i.m.) o intravenosa (i.v.).
- ◆ Anticuerpos de origen animal.
- ◆ Anticuerpos monoclonales (AcM).

También puede inducirse la inmunidad pasiva de modo natural mediante la transferencia transplacentaria de anticuerpos (IgG) maternos durante la gestación. Esta transferencia puede proporcionar protección durante los primeros meses de vida; otros anticuerpos (IgA) se transfieren al lactante con la lactancia materna. Para algunas enfermedades, la protección puede persistir hasta un año después del nacimiento, dependiendo de la cantidad de anticuerpos transferida y del tiempo hasta que los niveles caen por debajo de los considerados protectores.

Las principales indicaciones para inducir la inmunidad pasiva son las inmunodeficiencias en niños con defectos de los linfocitos B que tengan dificultad para la producción de anticuerpos (p. ej., hipogammaglobulinemia, inmunodeficiencias secundarias), que estén expuestos a enfermedades infecciosas o con riesgo inminente de exposición cuando no haya tiempo suficiente para el desarrollo de una respuesta inmunitaria activa contra una vacuna (p. ej., recién nacido expuesto a la hepatitis B materna), o que tengan enfermedades infecciosas que requieran la administración de anticuerpos como parte de la terapia específica (tabla 197.2).

Inmunoglobulina intramuscular

La IGIM es una solución estéril de anticuerpos, normalmente obtenida del fraccionamiento con etanol frío de bancos de plasma humano de adultos. Las concentraciones de anticuerpos reflejan la exposición a una enfermedad infecciosa y la experiencia frente a las vacunaciones de los donantes de plasma. La IGIM contiene un 15-18% de proteína y es principalmente IgG. El uso i.v. de IGIM humana está contraindicado. No se han descrito casos de transmisión de agentes infecciosos a través de inmunoglobulina, incluidos virus causantes de hepatitis y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las principales indicaciones de la inmunoglobulina son:

- ◆ Terapia restitutiva en niños con trastornos con deficiencia de anticuerpos.
- ◆ Profilaxis frente al sarampión.
- ◆ Profilaxis frente a la hepatitis A.

En la **terapia restitutiva**, la dosis habitual de IGIM es de 100 mg/kg (equivalente a 0,66 ml/kg) mensualmente. El intervalo entre dosis suele ser de 2-4 semanas dependiendo de las concentraciones valle de IgG y de la respuesta clínica. En la práctica, la IGIV ha reemplazado a la IGIM en la terapia restitutiva.

Puede utilizarse la IGIM para prevenir o modificar el **sarampión** si se administra en niños susceptibles dentro de los 6 días de la exposición (dosis habitual de 0,5 ml/kg de peso corporal; dosis máxima: 15 ml). La dosis recomendada de IGIV es de 400 ml/kg. Los datos sugieren que la vacuna frente al sarampión, si se administra en las 72 horas siguientes a la exposición al sarampión, proporciona protección en algunos casos. No deben administrarse al mismo tiempo la vacuna frente al sarampión y la inmunoglobulina.

Se dispone de dos métodos para la **profilaxis postexposición** frente a la **hepatitis A** dependiendo de la edad del paciente: vacunación frente a la hepatitis A o inmunoglobulina. En personas de 12 meses hasta 40 años de edad, se prefiere la vacunación frente a la hepatitis A sobre la inmunoglo-

Tabla 197.1a

Comparación de la morbilidad anual en el siglo XX y la morbilidad actual: enfermedades prevenibles por vacunas

ENFERMEDAD	MORBILIDAD ANUAL EN EL SIGLO XX*	CASOS NOTIFICADOS EN 2016†	PORCENTAJE DE DISMINUCIÓN
Viruela	29.005	0	100%
Difteria	21.053	0	100%
Sarampión	530.217	122	>99%
Parotiditis	162.344	5.629	96%
Tos ferina	200.752	15.808	92%
Poliomielitis (paralítica)	16.316	0	100%
Rubéola	47.745	9	>99%
Síndrome de rubéola congénita	152	2	99%
Tétanos	580	31	95%
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib)	20.000	22‡	>99%

*Datos de Roush SW, Murphy TV, Vaccine-Preventable Disease Table Working Group: Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. JAMA 298(18):2155-2163, 2007.

†Datos de Centers for Disease Control and Prevention: Notifiable diseases and mortality tables, MMWR 66(52):ND-924-ND-941, 2018.

‡Hib <5 años de edad. Se han notificado otros 237 casos de *Haemophilus influenzae* (<5 años de edad) con serotipo desconocido.

bulina para la profilaxis postexposición y para protección de personas que viajan a áreas en donde es endémica la hepatitis A. Los niños de 6-11 meses deben recibir una dosis de vacuna contra la hepatitis A antes de los viajes internacionales. Sin embargo, la dosis de vacuna contra la hepatitis A recibida antes de los 12 meses no se debe contar para determinar el cumplimiento del calendario recomendado de dos dosis. En los adultos de >40 años se puede administrar inmunoglobulina para la profilaxis y la profilaxis postexposición en personas que viajan internacionalmente a áreas en las que la hepatitis A es endémica (0,06 ml/kg). Se prefiere la inmunoglobulina a la vacunación contra la hepatitis A si hay una inmunodeficiencia o una hepatopatía crónica subyacente.

Los efectos adversos más comunes de las inmunoglobulinas son dolor y molestia en la zona de inyección y, con menor frecuencia, rubefacción, cefalea, escalofríos y náuseas. Son infrecuentes los efectos adversos graves, como dolor torácico, disnea, anafilaxia y colapso sistémico. No debe administrarse inmunoglobulina a personas con deficiencia selectiva de IgA, que pueden producir anticuerpos contra trazas de IgA en preparados de inmunoglobulina y desarrollar reacciones tras dosis repetidas. Estas reacciones incluyen fiebre, escalofríos y síndrome tipo shock. Dado que estas reacciones son raras, no se recomienda realizar pruebas para deficiencias selectivas de IgA.

Inmunoglobulina intravenosa

La IGIV es un preparado muy purificado de anticuerpos de inmunoglobulinas preparada a partir de donantes de plasma adultos con empleo de fraccionamiento por alcohol y modificada para permitir su uso i.v. La IGIV tiene más del 95% de IgG y se prueba para asegurar un mínimo de títulos de anticuerpos a *C. diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus del sarampión y poliovirus. Las concentraciones de anticuerpos frente a otros patógenos varían ampliamente según los productos e incluso según los lotes de la misma casa fabricante. También se dispone de preparados líquidos y en polvo liofilizado. La IGIV no contiene timerosal.

No todos los productos de IGIV están aprobados por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para todas las indicaciones. Las principales indicaciones recomendadas de la IGIV aprobadas por la FDA son:

- ◆ Terapia restitutiva en trastornos de inmunodeficiencia primaria.
- ◆ Enfermedad de Kawasaki para prevenir anomalías de la arteria coronaria y acortar el curso clínico.
- ◆ Terapia restitutiva en las infecciones bacterianas graves en niños infectados por VIH.

Tabla 197.1b

Comparación de la morbilidad anual estimada en la era prevacunal con las estimaciones actuales: enfermedades prevenibles por vacunas

ENFERMEDAD	ESTIMACIÓN ANUAL EN LA ERA PREVACUNAL*	ESTIMACIÓN EN 2016 (A MENOS QUE SE ESPECIFIQUE OTRA COSA)	PORCENTAJE DE DISMINUCIÓN
Hepatitis A	117.333*	4.000†	97%
Hepatitis B (aguda)	66.232*	20.900†	68%
Neumococo (invasivo)			
Todas las edades	63.067*	30.400§	52%
< 5 años de edad	16.069*	1.700§	89%
Rotavirus (hospitalizaciones, <3 años de edad)	62.500‡	30.625	51%
Varicela	4.085.120*	102.128¶	98%

*Datos de Roush SW, Murphy TV, Vaccine-Preventable Disease Table Working Group: Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. JAMA 298(18):2155-2163, 2007.

†Datos de Centers for Disease Control and Prevention: Viral hepatitis surveillance—United States, 2016.

‡Datos de Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, MMWR Recomm Rep 58(RR-2):1-25, 2009.

§Datos de Centers for Disease Controls and Prevention: Active bacterial core surveillance, 2016 (inéditos).

¶Datos de New Vaccine Surveillance Network 2017 data: U.S. rotavirus disease now has biennial pattern (inéditos).

||Datos de Centers for Disease Control and Prevention: Varicella Program, 2017 (inéditos).

- ◆ Prevención de infecciones bacterianas graves en personas con hipogammaglobulinemia en la leucemia de linfocitos B crónica.
- ◆ Trombocitopenia de mediación inmunitaria para aumentar el recuento plaquetario.

La IGIV puede ser útil en pacientes con síndrome de shock tóxico grave, síndrome de Guillain-Barré y anemia por parvovirus B19. La IGIV se emplea en muchas otras condiciones en función de la experiencia clínica. Puede utilizarse IGIV después de la exposición a la varicela si no se dispone de inmunoglobulina contra la varicela-zóster.

Las reacciones a la IGIV pueden aparecer en hasta el 25% de los pacientes. Algunas de estas reacciones parecen estar relacionadas con el ritmo de infusión y pueden ser mitigadas disminuyendo el mismo. Estas reacciones son fiebre, cefalea, malestar, escalofríos, náuseas y vómitos. En raras ocasiones se han descrito reacciones más graves, como episodios anafilácticos, trastornos tromboembólicos, meningitis aséptica e insuficiencia renal. El fracaso renal se produce principalmente en pacientes con disfunción renal preexistente.

Los preparados de inmunoglobulina específica o hiperinmune derivan de donantes con títulos elevados de anticuerpos a agentes específicos y están diseñadas para proporcionar protección contra estos agentes (v. tabla 197.2).

Inmunoglobulina subcutánea

La administración subcutánea de inmunoglobulina (IGSC) es inocua y eficaz en niños y adultos con trastornos de inmunodeficiencia primaria. Las dosis más pequeñas administradas semanalmente dan lugar a una menor fluctuación de las concentraciones séricas de IgG a lo largo del tiempo. Las reacciones sistémicas son menos frecuentes que con la IGIV y los efectos adversos más comunes de la IGSC son reacciones producidas en el sitio de inyección. No hay datos sobre la administración de IGIM por vía subcutánea (s.c.).

Preparados de antisuero animal hiperinmune

Los preparados de antisuero animal se obtienen de caballos. La fracción de inmunoglobulina se concentra empleando sulfato de amonio. Algunos productos son tratados adicionalmente con enzimas para disminuir las reacciones a proteínas foráneas. En 2018 existen los siguientes preparados de antisuero equino disponibles para su utilización en los seres humanos:

Tabla 197.2 Preparados de inmunoglobulinas y antisuero

PRODUCTO	INDICACIONES PRINCIPALES
Inmunoglobulina intramuscular (IGIM)	Terapia restitutiva en trastornos con deficiencia de anticuerpos Profilaxis hepatitis A Profilaxis sarampión Profilaxis rubéola (gestantes)
Inmunoglobulina intravenosa (IGIV)	Terapia restitutiva en trastornos con deficiencia de anticuerpos Enfermedad de Kawasaki Infección pediátrica por VIH Hipogammaglobulinemia en leucemia linfocítica crónica B Profilaxis tras exposición a la varicela Síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal Síndrome de shock tóxico Puede ser útil en otra serie de enfermedades
Inmunoglobulina contra la hepatitis B (i.m.)	Profilaxis postexposición Prevención de infección perinatal en hijos de madres HBsAg ⁺
Inmunoglobulina contra la rabia (i.m.)	Profilaxis postexposición
Inmunoglobulina contra el tétanos (i.m.)	Profilaxis de heridas Tratamiento del tétanos
Inmunoglobulina contra la varicela-zóster (IGVarIZ, i.m.)	Profilaxis postexposición en personas susceptibles con riesgo elevado de complicaciones de varicela
Citomegalovirus (i.v.)	Profilaxis de la enfermedad en receptores de trasplante seronegativos
Inmunoglobulina viruela (i.v.)	Se reserva para determinadas complicaciones de la vacunación contra la viruela, y no es útil para tratar la viruela
Botulismo humano (i.v.), BabyBIG	Tratamiento del botulismo del lactante
Antitoxina diftérica, equina	Tratamiento de la difteria
Antitoxina botulínica heptavalente frente a los 7 tipos de toxina botulínica (A-G) (BAT)	Tratamiento del botulismo por ingestión o por heridas en no lactantes
Palivizumab (anticuerpo monoclonal), murino humanizado (i.m.)	Profilaxis en niños frente al virus respiratorio sincitial (v. cap. 287)

Datos de American Academy of Pediatrics: Passive immunization. En Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors: Red Book 2018: Report of the Committee on Infectious Diseases, ed 31, Elk Grove Village, IL, 2018, American Academy of Pediatrics. (Las recomendaciones sobre el uso de inmunoglobulinas específicas están en las secciones de las enfermedades específicas en la Sección 3 del Red Book.)

- ◆ **Antitoxina diftérica**, que puede obtenerse de los U.S. Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/diphtheria/dat.html>) y se emplea para tratar la difteria.
- ◆ **Antitoxina botulínica heptavalente**, que puede obtenerse de los CDC para su empleo en adultos con botulismo. Para solicitarla se puede llamar a la línea de atención continuada de los CDC en el teléfono 770-488-7100. Este producto contiene antitoxina frente a los 7 tipos de toxina botulínica (A-G).

Hay que ser muy cuidadosos antes de administrar antisueros derivados de animales, por la posibilidad de reacciones alérgicas graves. Una precaución justificada incluye pruebas de sensibilidad antes de la administración, desen-

sibilización, en caso necesario y tratamiento de las reacciones potenciales, como fenómenos febriles, enfermedad del suero y anafilaxia. *Para el botulismo infantil está autorizada la IGIV (BabyBIG), una antitoxina derivada de humanos, y debe administrarse.*

Anticuerpos monoclonales

Los AcM son preparados de anticuerpos contra un único antígeno. Se producen en masa a partir de un hibridoma, una célula híbrida utilizada como base para la producción de grandes cantidades de anticuerpos. Se crea un hibridoma mediante la fusión de un linfocito B productor de anticuerpos y de una célula inmortal de rápido crecimiento, como una célula cancerígena. El **palivizumab** se emplea para la prevención de enfermedad grave por virus respiratorio sincitial (VRS) en niños ≤24 meses con displasia broncopulmonar (DBP, una forma de enfermedad pulmonar crónica), con antecedentes de parto prematuro o con cardiopatías congénitas o afecciones neuromusculares. La American Academy of Pediatrics (AAP) ha desarrollado recomendaciones específicas para el uso del palivizumab (v. cap. 287). Los AcM también se usan para prevenir el rechazo en trasplantes y para el tratamiento de algunos tipos de cáncer, enfermedades autoinmunitarias y asma. Los AcM contra la interleucina (IL) 2 y el factor de necrosis tumoral (TNF) α se emplean como parte del tratamiento en pacientes con una serie de enfermedades neoplásicas y autoinmunitarias.

Las reacciones adversas graves asociadas al palivizumab son infrecuentes e incluyen principalmente anafilaxia e hipersensibilidad. Las reacciones adversas a los AcM que modifican la respuesta inmunitaria, como los anticuerpos contra la IL-2 o el TNF, pueden ser más graves, y entre ellas se incluyen el síndrome de liberación de citocinas, fiebre, escalofríos, temblores, dolor torácico, inmunosupresión e infección por varios microorganismos, incluidas micobacterias.

INMUNIZACIÓN ACTIVA

Las **vacunas** se definen como partes de microorganismos o microorganismos enteros que se administran para prevenir una enfermedad infecciosa. Las vacunas pueden consistir en microorganismos enteros inactivados (p. ej., polio, hepatitis A), partes del microorganismo (tos ferina acelular, VPH, hepatitis B), cápsulas de polisacárido (vacunas de polisacáridos neumocócicos y meningocócicos), cápsulas de polisacárido conjugadas con vehículos proteínicos (p. ej., vacunas conjugadas neumocócicas, meningocócicas, Hib), microorganismos vivos atenuados (p. ej., vacunas vivas atenuadas de sarampión, parotiditis, rubéola, varicela, rotavirus y gripe) y toxoides (p. ej., tétanos, difteria) (tabla 197.3). Un **toxido** es una toxina bacteriana modificada para que no sea tóxica, pero que aún es capaz de inducir una respuesta inmunitaria activa contra la toxina.

Las vacunas pueden contener otros diversos constituyentes, aparte del propio antígeno inmunizante. Los **líquidos para suspensión** pueden ser agua estéril o salino, pero también puede ser un líquido complejo con pequeñas cantidades de proteínas u otros constituyentes empleados para el cultivo inmunobiológico. Los **conservantes, estabilizadores y agentes antimicrobianos** se utilizan para inhibir el crecimiento bacteriano y prevenir la degradación del antígeno. Estos componentes pueden ser gelatina, 2-fenoxietanol y agentes antimicrobianos específicos. Los conservantes se añaden a viales multidosis de vacunas, principalmente para prevenir la contaminación bacteriana en las sucesivas entradas del vial. Antes, muchas vacunas infantiles contenían **timerosal**, un conservante con etil mercurio. La retirada del timerosal como conservante de las vacunas infantiles comenzó como medida de precaución en 1999 en ausencia de datos sobre posibles daños debidos a dicho conservante. Esta medida se llevó a cabo con el cambio a los envases monodosis. De las vacunas recomendadas en niños pequeños, solo algunos preparados de la vacuna antigripal contienen timerosal como conservante¹.

Los **adyuvantes** se utilizan en algunas vacunas para aumentar la respuesta inmunitaria. Actualmente, los únicos adyuvantes autorizados en Estados Unidos por la FDA para formar parte de las vacunas son las **sales de aluminio**, AsO₄, compuesto por 3-O-desacil-4'-monofosforil 301 lípido A (MPL) adsorbido en aluminio (en forma de sal hidróxido), y MF59 y el adyuvante 1018. AsO₄ se encuentra en la vacuna contra el VPH de tipo 1, que ya no está disponible en Estados Unidos, pero que se sigue empleando en Europa. MF59 es una emulsión de aceite en agua que se encuentra en un tipo de vacuna antigripal autorizada para personas de ≥65 años de edad. 1018 es un adyuvante de secuencia inmunoestimuladora utilizado en HepB-CpG, una vacuna contra la hepatitis B aprobada para personas mayores de 19 años. HepB-CpG contiene HBsAg recombinante derivado

¹El contenido de timerosal en las vacunas autorizadas en Estados Unidos que se comercializan actualmente se puede consultar en <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/VaccineSafety/ucm096228.htm#pres>.

Tabla 197.3 Vacunas disponibles actualmente en Estados Unidos por tipo*

PRODUCTO	TIPO	PRODUCTO	TIPO
Adenovirus	Vacuna viva oral indicada para la inmunización activa para la prevención de la enfermedad respiratoria aguda febril causada por adenovirus de los tipos 4 y 7, para poblaciones militares de 17-50 años de edad	Vacuna de la varicela	Cepa Oka/Merck viva atenuada
Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)	Cepa viva atenuada de micobacteria empleada en la prevención de la tuberculosis en circunstancias muy limitadas	Vacuna de la viruela	Virus vaccinia y poxvirus atenuado que confiere protección cruzada contra la viruela (virus variolovacunal)
DTPa con VPI y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) (DTPa-VPI/Hib)	DTPa con poliovirus enteros inactivados y polisacárido de Hib conjugado a toxoide tetánico	Vacuna del carbunclo adsorbida	Filtrado acelular de los componentes, incluido el antígeno protector
DTPa y polio inactivada (DTPa-VPI)	DTPa con poliovirus enteros inactivados	Vacuna del cólera	Vacuna que contiene <i>Vibrio cholerae</i> vivo atenuado de la cepa CVD 103-HgR para la protección contra el serogrupo O1 en adultos de 18-64 años que viajen a áreas afectadas por el cólera
DTPa-hepatitis B-polio inactivada (DTPa-HepB-VPI)	DTPa con antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) producido por técnicas de recombinación en levaduras con poliovirus enteros inactivados	Vacuna del herpes zóster	Cepa Oka/Merck viva atenuada para uso en adultos de ≥60 años de edad (Zostavax) Vacuna del zóster recombinante con adyuvante (Shingrix) para uso en adultos de ≥50 años
Hepatitis B (HepB)	HBsAg producido mediante técnicas de recombinación en levadura	Vacuna meningocócica conjugada contra los serogrupos A, C, W135 e Y (MCV4)	Polisacárido de cada uno de los serogrupos conjugado con la proteína CRM ₁₉₇ del toxoide diftérico
Hepatitis A (HepA)	Virus enteros inactivados	Vacuna neumocócica conjugada (13-valente) (VPC13)	Polisacáridos neumocócicos conjugados a la toxina diftérica CRM197, contiene 13 serotipos responsables de >80% de las enfermedades invasivas en niños pequeños antes de la autorización de la vacuna
Hepatitis A-hepatitis B (HepA-HepB)	Vacuna combinada hepatitis A y B	Vacuna neumocócica de polisacárido (23-valente) (PPSV23)	Polisacáridos neumocócicos de 23 serotipos responsables del 85-90% de las enfermedades bacterémicas en Estados Unidos
Hib conjugada (Hib)	Polisacárido conjugado, ya sea a toxoide tetánico o a proteína de membrana externa del meningococo grupo B	Vacuna tifoidea (oral)	Cepa viva atenuada Ty21a de <i>Salmonella typhi</i> cepa Ty2
Poliomielitis (inactivada, potencia aumentada) (VPI)	Virus enteros inactivados altamente purificados obtenidos de células renales de mono, trivalente, tipos 1, 2 y 3	Vacuna tifoidea (polisacárido)	Polisacárido capsular Vi de <i>S. typhi</i>
Sarampión, parotiditis, rubéola (SPR)	Virus vivos atenuados	Vacunas de la rabia (diploide humana y fibroblastos de pollo purificados)	Virus enteros inactivados
Sarampión, parotiditis, rubéola, varicela (SPRV)	Virus vivos atenuados	Vacunas de rotavirus (RV5 y RV1)	Rotavirus bovino vivo atenuado reagrupado pentavalente (RV5) y humano vivo atenuado (RV1)
Toxoides diftérico y tetánico más toxina ferina acelular (DTPa)	Toxoides diftérico y tetánico y componentes purificados y detoxificados de <i>Bordetella pertussis</i>	Virus de la gripe inactivado (IIV ¹)	Vacunas desdobladas y purificadas inactivadas disponibles como preparados trivalentes (A/H ₃ N ₂ , A/H ₁ N ₁ y B) que contienen la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N) de cada tipo o como preparados tetravalentes (que incluyen cepas representativas de 2 cepas de la gripe B además de las 2 cepas de la gripe A en la vacuna de la gripe trivalente inactivada)
Toxoides tetánico y diftérico	Toxoides de la difteria y el témano	Virus de la gripe vivo atenuado, intranasal (LAIV)	Vacuna tetravalente con virus vivo atenuado, termosensible, adaptado al frío que contiene los genes H y N de las cepas salvajes reagrupadas para poseer los otros 6 genes de la cepa madre adaptada al frío
Toxoides tetánico y diftérico adsorbidos más toxina ferina acelular (Tdpa)	Toxido tetánico más una cantidad reducida de toxoide diftérico más toxina ferina acelular para su empleo en adultos y niños de 7 a 10 años de edad que no hayan sido inmunizados adecuadamente con DTPa	Virus del papiloma humano 9-valente (VPH9)	Proteínas de la cápside L1 de los tipos 6 y 11 para prevenir el cáncer cervical y las verrugas genitales, y tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 68 para prevenir el cáncer cervical (VPH9)
Toxoides tetánico y diftérico adsorbidos (Td, uso en adultos)	Toxido tetánico más una cantidad reducida del toxoide diftérico utilizado en niños <7 años de edad		
Vacuna con polisacárido meningocócico (MenB)	Proteínas recombinantes del serogrupo B desarrolladas en <i>Escherichia coli</i>		
Vacuna con polisacárido meningocócico contra los serogrupos A, C, W135 e Y (MPSV4)	Polisacárido de cada uno de los serogrupos conjugado con la proteína del toxoide diftérico		
Vacuna de la encefalitis japonesa	Virus enteros inactivados purificados		
Vacuna de la fiebre amarilla	Cepa 17D-204 viva atenuada		

*Noviembre de 2018.

†Hay varios tipos de vacunas antigripales inactivadas: IIV3, IIV4, RIV4, cclIV4, alIV3.

Datos de US Food and Drug Administration: Vaccines licensed for use in the United States. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm093833.htm>.

de levaduras y se prepara combinando HBsAg purificado con pequeños motivos de oligodesoxinucleótidos de citidina-fosfato-guanosina sintéticos inmunoestimulantes. El adyuvante 1018 se une al receptor tipo Toll 9 para estimular una respuesta inmunitaria dirigida contra HBsAg. Las vacunas con adyuvantes deben inyectarse de forma profunda en el músculo para evitar irritación local, formación de granulomas y necrosis asociada a la administración s.c. o intracutánea.

Las vacunas pueden inducir inmunidad al estimular la formación de anticuerpos, la inmunidad celular o ambas. Se piensa que la protección inducida por la mayoría de las vacunas está mediada principalmente por linfocitos B, que producen anticuerpos. Estos pueden inactivar toxinas, neutralizar virus y prevenir su adhesión a los receptores celulares, facilitar la fagocitosis y la actividad bactericida, interactuar con el complemento en la lisis bacteriana y prevenir la adhesión a las superficies mucosas mediante la interacción con la superficie de la célula bacteriana.

La mayoría de las respuestas de los linfocitos B requieren de la asistencia de los linfocitos T CD4 cooperadores. Estas respuestas dependientes de linfocitos T tienden a inducir niveles altos de anticuerpos funcionales con avidez elevada, maduran de una respuesta IgM a una respuesta IgG persistente a largo plazo e inducen la memoria inmunológica que da lugar a respuestas aumentadas tras la administración de recuerdos. Las **vacunas dependientes de linfocitos T**, que incluyen fracciones proteicas, inducen buenas respuestas inmunitarias incluso en lactantes jóvenes. En cambio, los antígenos polisacáridos inducen respuestas de linfocitos B en ausencia de la ayuda de linfocitos T. Estas **vacunas independientes de linfocitos T** se asocian con respuestas inmunitarias pobres en niños menores de 2 años y con inmunidad de corta duración y ausencia de una respuesta aumentada o de recuerdo tras una exposición repetida al antígeno. En algunas vacunas polisacáridas, las dosis repetidas se asocian realmente con unas menores respuestas, como se determina por las concentraciones de anticuerpos, en comparación con las primeras dosis (es decir, *hiporreactividad*). Para superar los problemas de las vacunas polisacáridas simples se han **conjugado** los polisacáridos, o se han unido de forma covalente, a proteínas de transporte, convirtiendo así en una vacuna dependiente de linfocitos T. A diferencia de las vacunas polisacáridas simples, las conjugadas inducen anticuerpos con mayor avidez, memoria inmunológica que resulta en respuestas reforzadas tras una exposición repetida al antígeno, inmunidad a largo plazo y protección comunitaria al disminuir el número de portadores del microorganismo (tabla 197.4). En 2018, en Estados Unidos se dispone de vacunas conjugadas autorizadas para prevenir enfermedades por Hib, neumocócicas y meningocócicas.

Los anticuerpos en suero pueden detectarse tan pronto como a los 7-10 días de la inyección inicial del antígeno. Los anticuerpos tempranos suelen ser de la clase IgM que pueden fijar complemento. Los anticuerpos IgM tienden a disminuir a medida que aumentan los anticuerpos IgG. Estos suelen tener un pico aproximadamente un mes tras la vacunación y en la mayoría de las vacunas persisten durante un tiempo tras un ciclo primario de vacunación. Las respuestas secundarias o de recuerdo ocurren más rápidamente y resultan de la rápida proliferación de linfocitos B y T de memoria.

La evaluación de la respuesta inmunitaria a la mayoría de las vacunas se lleva a cabo mediante la medición de los anticuerpos en plasma. Aunque la detección de anticuerpos en suero en niveles considerados protectores tras la vacunación puede indicar inmunidad, la pérdida de anticuerpos detectables en el tiempo no necesariamente indica susceptibilidad a la enfermedad. Algunas vacunas pueden inducir memoria inmunológica

dando lugar a una respuesta de recuerdo o anamnésica tras la exposición al microorganismo, que lleva a una protección contra la enfermedad. En algunas ocasiones, la respuesta inmunitaria celular se emplea para evaluar el estado del sistema inmunitario. Algunas vacunas (p. ej., tos ferina acelular) no tienen un correlato serológico aceptado de protección. Las vacunas vivas atenuadas recomendadas de rutina para niños y adolescentes comprenden sarampión, parotiditis y rubéola (SPR); SPR y varicela (SPRV); rotavirus, y varicela. Por otro lado, hay disponible una vacuna de la gripe viva atenuada tetravalente adaptada a frío (LAIV) para personas de 2 hasta 49 años que no presenten condiciones que les sitúen en un riesgo elevado de presentar complicaciones por gripe. Una eficacia llamativamente baja de esta vacuna durante las temporadas de gripe 2013-2016 ha llevado a que ya no se haya recomendado la LAIV en Estados Unidos para las temporadas 2016-2017 y 2017-2018; la LAIV se recomienda para la temporada 2018-2019. Las **vacunas vivas atenuadas** tienden a inducir respuestas inmunitarias a largo plazo. Se replican frecuentemente de forma similar a las infecciones naturales, hasta que una respuesta inmunitaria inhibe la reproducción. La mayoría de las vacunas se administran en programas de una o dos dosis. El propósito de las dosis repetidas, como la segunda dosis de la vacuna SPR o SPRV, es inducir la respuesta inmunitaria inicial en personas que no han respondido a la primera dosis. Como los virus gripales tienden a mutar para escapar a la inmunidad preexistente contra cepas previas, en general al menos una de las cepas de las vacunas antigripales cada año es diferente de las del año pasado. Por lo tanto, se recomienda la administración anual de las vacunas de la gripe.

Las restantes vacunas en el calendario recomendado para niños y adolescentes son vacunas inactivadas. Las **vacunas inactivadas** tienden a requerir múltiples dosis para inducir una respuesta inmunitaria adecuada, y tienen más probabilidad de necesitar dosis de recuerdo para mantener la inmunidad que las vacunas vivas atenuadas. Sin embargo, algunas vacunas inactivadas parecen inducir inmunidad a largo plazo, o quizás de por vida, tras una serie primaria, como la vacuna de la HepB y la vacuna de la polio inactivada.

EL SISTEMA DE VACUNACIÓN EN ESTADOS UNIDOS

Producción de vacunas

La producción de vacunas es principalmente responsabilidad de la industria privada. Muchas de las vacunas recomendadas de rutina en niños son producidas tan solo por un fabricante. Las vacunas con múltiples fabricantes incluyen Hib, hepatitis B, rotavirus, MCV4 (vacuna conjugada de meningococo frente a los serogrupos A, C, W135 e Y), toxoides diftérico y tetánico y tos ferina acelular (DTPa) y toxoides tetánico y diftérico y tos ferina acelular (Tdap) para adolescentes y adultos. La vacuna contra la polio inactivada (VPI) como vacuna única solo tiene un fabricante, pero también está disponible en productos de combinación (DTPa-hepatitis B-VPI, DTPa-VPI/Hib y DTPa-VPI) de diversos fabricantes. La vacuna de la gripe para niños de 6-35 meses es producida por pocos fabricantes (v. <http://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/vaccines.htm> en relación con las vacunas existentes frente a la gripe). Las vacunas del SPR, del SPRV, de la varicela, la vacuna neumocócica conjugada (13-valente, VPC13) y las vacunas del tétanos y la difteria (Td) son igualmente producidas por compañías únicas.

Política de vacunación

Existen dos comités principales que elaboran recomendaciones de política de vacunación infantil: el Committee on Infectious Diseases (COID) de la AAP (el Red Book Committee) y el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los CDC. Una vez al año, la AAP, el ACIP, la American Academy of Family Physicians (AAFP) y el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) publican un calendario de vacunación infantil y de adolescentes consensuado (www.cdc.gov/vaccines/schedules/index.html). Las recomendaciones del ACIP (<http://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/index.html>) son oficiales solo después de la adopción por el director de los CDC, lo que lleva a su publicación en el *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR Morb Mortal Wkly Rep)*. Las recomendaciones de la AAP están publicadas en *Pediatrics* y en el *Red Book*, que incluye su versión electrónica actualizada continuamente (aapredbook.org).

Financiación de las vacunas

Aproximadamente el 50% de las vacunas administradas de rutina a niños y adolescentes <19 años se compran a través de un contrato negociado por el gobierno federal con los fabricantes de vacunas autorizados. Existen tres fuentes principales de fondos para realizar la compra de las vacunas a través de este contrato.

Tabla 197.4 Características de las vacunas de polisacárido y conjugadas

CARACTERÍSTICA	CONJUGADA	DE POLISACÁRIDO
Respuesta inmunitaria dependiente de linfocitos T	Sí	No
Memoria inmunitaria	Sí	No
Persistencia de la protección	Sí	No
Efecto de refuerzo	Sí	No
Reducción estado de portador	Sí	No
Protección comunitaria	Sí	No
Ausencia de hiporreactividad	Sí	No

El mayor porcentaje procede del programa **Vaccines for Children (VFC)**, un programa federal (<http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/index.html>) establecido en 1993. Este cubre a los niños que reciben Medicaid, a los niños no asegurados y a los nativos americanos y los nativos de Alaska. Además, los niños infraasegurados sin cobertura respecto a vacunaciones pueden adscribirse al VFC, pero únicamente si acuden a un centro sanitario federal cualificado (<http://www.cms.gov/center/fqhc.asp>). En comparación con otras fuentes de fondos públicos que requieren la aprobación de cuerpos legislativos, los fondos del programa VFC están disponibles inmediatamente para nuevas recomendaciones. Estos fondos están disponibles solo si el ACIP vota la vacuna y la recomendación de su uso en el VFC, el gobierno federal negocia un contrato y la Office of Management and Budget (OMB) adjudica los fondos. El programa VFC puede proporcionar vacunas gratis a proveedores privados participantes para su administración a niños candidatos por cobertura bajo el programa. La segunda fuente federal principal es el **Section 317 Discretionary Federal Grant Program** para los estados y las localidades seleccionadas. Estos fondos deben ser aprobados anualmente por el Congreso de Estados Unidos y, al contrario que el VFC, no tienen requerimientos para su uso. La tercera fuente pública principal de fondos son las **estatales**.

El propio programa VFC no cubre los costes de la administración de las vacunas. Medicaid cubre las tarifas de administración de los niños enrolados en dicho programa. Los padres de otros niños candidatos para el VFC deben pagar las tarifas de su bolsillo, aunque la legislación estipula que no puede negarse el programa de vacunación a ningún niño candidato por incapacidad para pagar la tarifa de la administración. La Affordable Care Act (ACA) establece que todas las vacunas recomendadas por el ACIP e incluidas en los programas de vacunación anual consensuados han de ser proporcionadas por programas de seguros cualificados sin copago y no deducibles.

Seguimiento de la seguridad de las vacunas

El seguimiento de la seguridad de las vacunas es responsabilidad de la FDA, los CDC y los fabricantes de vacunas. Una parte crítica del seguimiento depende de los informes aportados al **Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)**. Se puede informar de los episodios adversos tras una vacunación llenando el formulario VAERS disponible en <http://www.vaers.hhs.gov> o llamando al 1-800-822-7967. Los informes de casos al VAERS pueden ser útiles para generar hipótesis sobre si las vacunas están causando ciertos síndromes clínicos. Sin embargo, por lo general no son útiles para evaluar la relación causal de las vacunas con el episodio adverso, porque la mayoría de los síndromes clínicos que ocurren tras la vacunación son similares a síndromes que ocurren en ausencia de vacunación, que constituyen las tasas de fondo. Para evaluar la causalidad suelen ser necesarios estudios epidemiológicos que comparen la tasa de incidencia del episodio adverso tras la vacunación con la tasa en individuos no vacunados. Una tasa mayor estadísticamente significativa en los individuos vacunados sería compatible con una relación de causalidad.

El **Vaccine Safety Datalink** consta de informes de pacientes ingresados y pacientes externos de algunas de las mayores organizaciones de planes de salud en Estados Unidos y proporciona una evaluación de la causalidad. Por otro lado, se ha formado la red **Clinical Immunization Safety Assessment (CISA)** para aconsejar a los médicos de atención primaria sobre la evaluación y manejo de los episodios adversos (<http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Activities/CISA.html>). La red CISA facilita la colaboración de los CDC con expertos en seguridad de vacunas de centros médicos académicos importantes y refuerza la capacidad nacional de monitorización de la seguridad de las vacunas. (Se puede ver más información en <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringSafety/monitoring/cisa/index.html>.)

La Health and Medicine Division (HMD) de las National Academies of Sciences, Engineering and Medicine, antes llamada Institute of Medicine (IOM), ha revisado independientemente una variedad de asuntos de interés en relación con la seguridad de las vacunas y ha publicado informes en los que se resumen sus hallazgos². Desde 2001 hasta 2004, el IOM publicó 8 informes que concluían que el conjunto de datos epidemiológicos no mostraba una asociación entre vacunas y **autismo**. En 2012, el informe del IOM (HMD) *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality*³ revisó una lista de efectos adversos notificados asociados con 8 vacunas para evaluar los datos científicos, en caso de haber alguno, de relación entre la reacción adversa y la vacuna. El comité del IOM desarrolló 158 conclusiones de causalidad y asignó cada relación entre una vacuna y un problema de salud a 1 de 4 categorías de causalidad. El comité llegó a la

conclusión de que los datos existentes apoyaban de modo convincente una relación causal entre la **anafilaxia** y las vacunas de SPR, varicelozóster, gripe, hepatitis B, meningocócica y tétanos. Además, los datos favorecían el rechazo de 5 relaciones entre la vacuna y reacciones adversas, que incluían la vacuna SPR y autismo, vacunas de la gripe inactivadas y episodios de asma y parálisis de Bell, y SPR y DTPa y diabetes mellitus tipo 1. En la mayoría de los casos (135 pares de vacuna-reacción adversa), la evidencia era insuficiente para aceptar o rechazar una relación causal por la rareza de las reacciones. Globalmente, el comité concluía que son pocos los problemas de salud causados por las vacunas o claramente asociados a ellas.

En 2013, el HDM publicó el informe *Childhood Immunization Schedule and Safety: Stakeholder Concerns, Scientific Evidence, and Future Studies*. El HMD no descubrió pruebas de preocupaciones importantes en relación con la seguridad asociadas a la adherencia al programa recomendado de la vacunación en la infancia. En concreto, el HMD no encontró ninguna relación entre el calendario de vacunaciones infantiles y enfermedades autoinmunitarias, asma, hipersensibilidad, convulsiones, trastornos del desarrollo infantil, trastornos del aprendizaje o del desarrollo, o trastornos de déficit de atención o de conducta perturbadora. Además, el uso de calendarios no estandarizados es peligroso porque incrementa el periodo de riesgo de adquisición de enfermedades prevenibles con vacunas y aumenta el riesgo de vacunación incompleta⁴. Además, la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) solicitó a la Rand Corporation una revisión sistemática independiente del calendario de vacunaciones. La revisión concluyó que aunque algunas vacunas se asocian a acontecimientos adversos graves, los mismos son muy infrecuentes y se deben sopesar con los efectos beneficiosos protectores que ofrecen las vacunas. La AAP ha resumido la información sobre diversos problemas de seguridad y diferentes vacunas⁵.

El **National Vaccine Injury Compensation Program (VICP)**, creado en 1988, está diseñado para compensar a personas dañadas por vacunas del calendario de vacunación infantil y adolescente. Este programa se financia mediante un impuesto que deduce 0,75 dólares en las vacunas recomendadas por los CDC por enfermedad prevenida por dosis (p. ej., la vacuna antigripal trivalente está gravada con 0,75 dólares porque previene una enfermedad; la vacuna contra sarampión-parotiditis-rubéola está tasada con 2,25 dólares porque previene tres enfermedades). En 2018, este programa cubría todas las vacunas recomendadas de rutina que protegen a los niños frente a 16 enfermedades. El VICP se creó para proporcionar un sistema sin riesgos con una tabla de daños e intervalos de tiempo. En abril de 2018 se modificó la tabla para reflejar los cambios en la ley 21st Century Cures Act, que requería que el VICP cubriera las vacunas recomendadas para la administración sistemática en embarazadas. Todas las personas que aleguen daños por vacunas cubiertas deben informar primero al programa. Si el daño cumple los requisitos de la tabla, la compensación es automática. En caso contrario, el reclamante tiene la responsabilidad de probar la causalidad. Si se acepta la compensación, el reclamante no puede demandar al fabricante o al médico que administró la vacuna. Si el reclamante rechaza la compensación ofrecida por el sistema, puede introducirse en el sistema legal, lo que es infrecuente. La información sobre el VICP está disponible en <http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation> o llamando al 1-800-338-2382. Todos los médicos que administren vacunas cubiertas por el sistema están obligados por ley a proporcionar el **Vaccine Information Statement (VIS)** aprobado al padre o tutor en cada visita antes de la administración de las vacunas. Se puede encontrar más información sobre el VIS en <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/index.html>.

Administración de vacunas

Para asegurar su potencia, las vacunas deben almacenarse a las temperaturas recomendadas antes y después de su reconstitución. Se puede consultar un recurso integral para los profesionales sanitarios y recomendaciones sobre manejo y estrategias sobre las mejores prácticas (<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/admin/storage/index.html>). Hay que comprobar las fechas de caducidad y descartar las vacunas caducadas. Las vacunas liofilizadas tienen una larga vida útil. Sin embargo, la vida útil de las vacunas reconstituidas es por lo general corta, desde 30 minutos en la vacuna de la varicela hasta 8 horas en la vacuna de SPR.

²<http://nationalacademies.org/hmd/Reports.aspx?filters=inmeta:activity=Immunization+Safety+Review>.

³<https://www.nap.edu/catalog/13164/adverse-effects-of-vaccines-evidence-and-causality>.

⁴Se puede ver más información sobre los informes en <http://nationalacademies.org/hmd/Reports.aspx>.

⁵<https://www.healthychildren.org/English/safety-prevention/immunizations/Pages/Vaccine-Studies-Examine-the-Evidence.aspx>.

Todas las vacunas tienen una vía preferente de administración, que está especificada en los envases y en las recomendaciones de la AAP y del ACIP. La mayoría de las vacunas inactivadas, incluyendo DTPa, hepatitis A, hepatitis B, Hib, vacuna de la gripe inactivada (IIV), VPH, VPC13, MCV4 y Tdpa, se administran por vía i.m. En cambio, las vacunas MPSV4 y las vacunas vivas atenuadas más comunes (SPR, SPRV y varicela) deben administrarse por vía s.c. La vacuna del rotavirus se administra por vía oral. La VPI y la PPSV23 (vacuna neumocócica polisacárida) pueden administrarse por vía i.m. o s.c. Una vacuna de la gripe, LAIV, cuando está recomendada, se administra por vía nasal, y otra vacuna de la gripe por vía intradérmica. El punto preferente para las inyecciones i.m. en lactantes y niños pequeños es la zona anterolateral del muslo. La longitud de aguja recomendada varía dependiendo de la edad y del tamaño: 16 mm en recién nacidos, 25 mm en lactantes de 2 a 12 meses y 25-32 mm en niños de mayor edad. En adolescentes y adultos, el punto recomendado para la inyección i.m. es el músculo deltoides, con longitudes de aguja de 25-32 mm aproximadamente en función del tamaño del paciente. La mayoría de las inyecciones i.m. pueden realizarse con agujas de calibre 23-25. Para las inyecciones s.c., las longitudes de aguja varían desde 16 hasta 19 mm con agujas de calibre 23-25.

Otros aspectos de la vacunación importantes para los pediatras y otros profesionales sanitarios se detallan en las páginas web que se recogen en la tabla 197.5.

CALENDARIO DE VACUNACIÓN RECOMENDADO

Todos los niños en Estados Unidos deberían vacunarse contra 16 enfermedades (figs. 197.1 y 197.2) (calendario actualizado anualmente disponible en <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/index.html>).

La vacuna de la hepatitis B (**HepB**) se recomienda en tres dosis comenzando al nacer. La dosis al nacer, así como la inmunoglobulina frente a la hepatitis B (IGHB), es crítica para aquellos niños con madres positivas para el antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) o en las que se desconoce el estado inmunitario. Se recomienda administrar la primera dosis de la vacuna contra la hepatitis B a todos los recién nacidos en las 24 horas siguientes al nacimiento, la segunda dosis al cabo de 1-2 meses, con un intervalo mínimo entre la primera y la segunda dosis de 4 semanas, y la tercera dosis a los 6-18 meses de edad, asegurándose de que hayan transcurrido 8 semanas entre la segunda y la tercera dosis. Si se utiliza la vacuna combinada DTPa-HepB-PVI, es permisible un calendario de 4 dosis, que incluye la vacuna contra la hepatitis B sola al nacimiento y la vacuna combinada en las tres dosis siguientes.

Las series de **DTPa** consisten en 5 dosis administradas a los 2, 4, 6, 15-18 meses y 4-6 años de edad. La cuarta dosis puede administrarse a los 12 meses de edad siempre que hayan pasado al menos 6 meses desde la tercera dosis. La quinta dosis (recuerdo) de la vacuna DTPa no es necesaria si la cuarta dosis se administró a los 4 años de edad o más tarde. Se recomienda una dosis de preparado para adultos de Tdpa a todos los adolescentes a los 11-12 años de edad, aun cuando se les haya administrado una dosis de Tdpa o DTPa de forma accidental o como parte de la serie de rescate a los 7-10 años de edad. Los adolescentes entre 13 y 18 años que no recibieron la dosis de recuerdo de Tdpa a los 11-12 años deben recibir además una dosis única de Tdpa si han completado las series de difteria, tétanos y tos ferina (DTP)/DTPa. Puede administrarse la Tdpa en cualquier intervalo después de la última Td. La tabla 197.6 recoge una lista de los preparados en los que se combina la DTPa con otras vacunas. Se recomienda una dosis de Tdpa en las adolescentes embarazadas con cada gestación, preferiblemente entre las 27 y las 36 semanas de gestación, independientemente del tiempo transcurrido entre la última dosis de Tdpa o Td. Los datos de que se dispone actualmente sugieren que la vacunación más temprana en el periodo de 27 a 36 semanas incrementa al máximo la transferencia pasiva de anticuerpos al lactante. Esta recomendación se hizo en respuesta a datos que predecían la falta de protección de los lactantes cuando la madre había recibido la vacuna Tdpa antes de la gestación.

Existen tres preparados autorizados de vacuna **Hib** de antígeno único. La vacuna conjugada a toxoide tetánico (PRP-T) se administra en series de 4 dosis a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad, y la vacuna Hib conjugada a una proteína de membrana externa meningocócica (PRP-OMP) se recomienda en series de 3 dosis a los 2, 4 y 12-15 meses de edad. La tercera vacuna Hib está autorizada como refuerzo en niños de 15 meses a 4 años. Hay varias vacunas en las que Hib es un componente, además de las vacunas conjugadas Hib de antígeno único (v. tablas 197.6 y 197.7).

La vacuna de la **gripe** está recomendada en todos los niños comenzando a los 6 meses de edad, con una edad mínima de 6 meses para la IIV y 24 meses de edad para la LAIV. Diversos preparados de vacuna de la gripe

están autorizados por la FDA según los diferentes grupos de edad⁶. Los niños entre los 6 meses y los 8 años de edad que son vacunados por vez primera deben recibir 2 dosis con al menos un intervalo de separación de 4 semanas. Si dichos niños solo recibieron una dosis única de IIV la estación previa, necesitan 2 dosis la siguiente estación. Para nuevas pautas, hay que seguir las instrucciones de dosificación en la declaración de la gripe, que es actualizada anualmente por los CDC (<https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/index.htm>) y la AAP (aapredbook.org). Por lo general, la vacuna de la gripe se administra en octubre o noviembre, aunque reporta beneficios incluso cuando se administra en un momento tan tardío como febrero o marzo, porque lo más común es que las estaciones de la gripe alcancen su máximo en febrero. Las personas de 9 años de edad o mayores deben recibir 1 dosis de vacuna de la gripe anualmente. Para la temporada de gripe de 2016-2017, el ACIP votó que no se debe utilizar la vacuna LAIV por su baja eficacia durante las tres temporadas de gripe previas.

La **VPI** debe administrarse a los 2, 4 y 6-18 meses de edad con una dosis de refuerzo entre los 4 y los 6 años de edad. Debe administrarse la dosis final de la serie a los 4 años de edad o más tarde y al menos 6 meses después de la dosis previa. La dosis final de la serie VPI debe administrarse a los 4 años de edad o más tarde con independencia del número de dosis previas, y el intervalo mínimo entre la tercera y la cuarta dosis es de 6 meses. En las series que contienen la vacuna contra la polio oral (VPO), el número total de dosis necesario para completar la serie es el mismo que se recomienda para el calendario de PVI en Estados Unidos. Solamente la documentación que especifique la recepción de la vacuna VPO trivalente constituye la confirmación de la vacunación, de acuerdo con las recomendaciones para la vacunación contra la polio en Estados Unidos. Esto es importante porque desde abril de 2016 ya no está disponible la vacuna VPO trivalente (VPOt) tras haberse eliminado el serotipo 2. Por lo tanto, los niños vacunados desde ese momento solamente han recibido los componentes de tipo 1 y 3 y ya no están inmunizados contra el tipo 2. Por el contrario, la PVI contiene los 3 serotipos de la polio. En relación con las recomendaciones de vacunación de rescate, véase el programa de vacunación pediátrica recomendado en <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/catchup.html>.

La **SPR** debe administrarse a los 12-15 meses de edad, seguida de una segunda dosis a los 4-6 años de edad. Antes de cualquier viaje internacional, los lactantes de 6 a 11 meses de edad deben recibir una dosis de la vacuna SPR. Se debe revacunar a estos niños con las dos dosis recomendadas habitualmente de la vacuna SPR comenzando a los 12 meses de edad. En los niños de 12 meses o mayores se deben administrar dos dosis antes de los viajes internacionales; la segunda dosis se debe administrar al menos 4 semanas después de la primera dosis.

Se deben administrar dos dosis de la vacuna de la **varicela**, la primera a los 12-15 meses de edad y la segunda a los 4-6 años de edad. La segunda dosis se puede administrar antes de los 4 años siempre que hayan transcurrido al menos 3 meses desde la primera dosis. Se dispone de preparados de SPR y SPRV. Se prefiere la vacuna **SPRV tetravalente** en vez de administrar de modo separado las vacunas SPR y de la varicela en la visita que se realiza a los 4-6 años de edad. Debido a un ligero aumento en los accesos febriles asociados con la vacuna SPRV combinada en comparación con la administración simultánea de los productos separados, no se prefiere la SPRV sobre las vacunas SPR y de la varicela en la dosis inicial a los 12-15 meses de edad.

Puede proporcionarse protección frente a la enfermedad neumocócica y meningocócica con vacunas conjugadas o con vacunas polisacáridas. Las vacunas conjugadas ofrecen varios beneficios sobre las vacunas polisacáridas (v. tabla 197.4). Se recomienda la **VCP13** como serie de 4 dosis a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad. En el último calendario de vacunaciones, la VCP13 es la única vacuna antineumocócica que aparece; se han eliminado las referencias a la vacuna conjugada antineumocócica heptavalente (VCP7) que estaba disponible previamente. Todos los niños sanos que pueden haber recibido la VCP7 como parte de la serie primaria ahora han superado la edad a la que se recomienda la vacuna antineumocócica. Se recomienda la PPSV23 en el caso de niños seleccionados con afecciones que los sitúen en riesgo de enfermedad neumocócica.

Una serie de 2 dosis de MCV4 incluye una dosis recomendada para todos los adolescentes de 11 a 12 años de edad y una dosis de recuerdo a los 16 años de edad. Si la primera dosis se administra a los 13-15 años de edad, debe administrarse una dosis de recuerdo a los 16-18 años de edad. No se requiere dosis de recuerdo si la primera dosis se administra a los 16 años

⁶Véase <http://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/vaccines.htm> y <http://aapredbook.aappublications.org/site/news/vaccstatus.xhtml#flu>.

Tabla 197.5 Páginas web y recursos sobre vacunas

ORGANIZACIÓN	PÁGINA WEB
ASOCIACIONES DE PROFESIONALES SANITARIOS	
AAP Childhood Immunization Support Program American Academy of Family Physicians (AAFP) American Academy of Pediatrics (AAP) American Association of Occupational Health Nurses (AAOHN) American College Health Association (ACHA) American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)—Immunization for Women American Medical Association (AMA) American Nurses Association (ANA) American Pharmacists Association (APhA) American School Health Association (ASHA) American Travel Health Nurses Association (ATHNA) Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC) Association of State and Territorial Health Officials (ASTHO) Association of Teachers of Preventive Medicine (ATPM) National Medical Association (NMA) Society of Teachers of Family Medicine—Group on Immunization Education	http://www.aap.org/immunization/ http://www.familydoctor.org/online/famdocen/home.html http://www.aap.org/ http://www.aaohn.org/ http://www.acha.org/ http://www.immunizationforwomen.org/ http://www.ama-assn.org/ http://www.nursingworld.org/ http://www.pharmacist.com/ http://www.ashaweb.org/ http://www.athna.org/ http://www.apic.org/ http://www.astho.org/ http://www.atpm.org/ http://www.nmanet.org/ http://www.immunizationed.org/
ORGANIZACIONES SIN ÁNIMO DE LUCRO Y UNIVERSIDADES	
Albert B. Sabin Vaccine Institute Brighton Collaboration Center for Vaccine Awareness and Research—Texas Children's Center Children's Vaccine Program Every Child by Two (ECBT) Families Fighting Flu GAVI, the Vaccine Alliance Health on the Net Foundation (HON) Immunization Action Coalition (IAC) Infectious Diseases Society of America (IDSA) Institute for Vaccine Safety (IVS), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health National Academies: Health and Medicine Division National Alliance for Hispanic Health National Foundation for Infectious Diseases (NFID) National Foundation for Infectious Diseases (NFID)—Childhood Influenza Immunization Coalition (CIIC) National Network for Immunization Information (NNii) Parents of Kids with Infectious Diseases (PKIDS) PATH Vaccine Resource Library Vaccine Education Center at the Children's Hospital of Philadelphia Vaccinate Your Baby	http://www.sabin.org/ https://brightoncollaboration.org/public http://www.texaschildrens.org/departments/immunization-project http://www.path.org/vaccineresources http://www.ecbt.org/ http://www.familiesfightingflu.org/ http://www.gavialliance.org/ http://www.hon.ch/ http://www.immunize.org/ http://www.idsociety.org/Index.aspx http://www.vaccinesafety.edu/ http://www.nationalacademies.org/hmd/ http://www.hispanichealth.org/ http://www.idsociety.org/Index.aspx http://www.nfid.org http://www.immunizationinfo.net/ http://www.pkids.org/ http://www.path.org/vaccineresources http://www.chop.edu/service/vaccine-education-center/home.html http://www.vaccinateyourbaby.org/
ORGANIZACIONES GUBERNAMENTALES	
<i>Centers for Disease Control and Prevention (CDC)</i>	
Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ACIP Vaccine Recommendations Current Vaccine Delays and Shortages <i>Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases</i> (also known as the <i>Pink Book</i>) Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases Public Health Image Library Travelers' Health <i>CDC Health Information for International Travel</i> (also known as the <i>Yellow Book</i>) Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) Vaccine Administration: Recommendations and Guidelines Vaccines and Immunizations Vaccines for Children Program Vaccines for Children—Vaccine Price List Vaccine Information Statements Vaccine Safety Vaccine Storage and Handling <i>Department of Health and Human Services (HHS)</i> National Vaccine Program Office (NVPO) <i>Health Resources and Services Administration</i> National Vaccine Injury Compensation Program <i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)</i> Vaccines <i>World Health Organization (WHO)</i> Immunization, Vaccines, and Biologics	http://www.cdc.gov/vaccines/acip/index.html http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html http://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/shortages/ https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/index.html https://phil.cdc.gov/phil/home.asp http://www.cdc.gov/travel/ https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/table-of-contents http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Activities/vaers.html http://www.cdc.gov/vaccines/recs/vac-admin/default.htm http://www.cdc.gov/vaccines/ http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/index.html http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/awardees/vaccine-management/price-list/index.html http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/index.html http://www.cdc.gov/vaccinesafety/index.html http://www.cdc.gov/vaccines/recs/storage/default.htm http://www.hhs.gov/nvpo/ http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/ https://www.niaid.nih.gov/about/vrc http://www.who.int/immunization/en/

**Calendario de vacunaciones recomendado para niños y adolescentes de 18 años o menos
Estados Unidos, 2019**

Estat apertenent al districte han estat les més baixos per la totalitat dels països que han publicat dades a l'Índex de Transparència. Un percentatge de resultats entre el menor i el major, i tot i que es poden trobar dades d'altres països, no s'ha pogut fer una comparació.

Notas

Calendario de vacunación recomendado para niños y adolescentes de 18 años o menos, Estados Unidos, 2019.

Las estimaciones sobre los visitantes y presenciales (34 años) de 2007 y 2008 se presentan en el cuadro de las estimaciones de visitantes en la parte 6.

Información adicional

- Consultar las convenciones sobre las vacunas del ACIP para obtener más información acerca de las vacunas.
 - Se presentan los datos más relevantes para la vacuna y para el lector, así como las referencias en "General Best Practice Guidelines: Interpretación y uso de las pruebas de anticuerpos anti-HCV" para tener más información.
 - Basé el cálculo del intervalo de predicción, "Intervalos de 95% de confianza" de 4 a 6 meses, un desplazamiento entre medias nulas.
 - Un intervalo claramente lo es, ya que el 95% de las cifras están dentro de este rango.
 - Se consideró que las vacunas han sido de buena administración si el 85% dentro de la media medida a 60 días después de la vacunación, sin embargo, se indicó que el 95% dentro de la media medida a 60 días dentro de la vacuna administrada, que es el rango comprendido entre medias nulas y se señalaron resultados a la mitad adicional. La tasa se separó de la mitad separada de la dosis con el límite para el intervalo más ampliamente. Pueden ser más precisas en lo que a Table 1-1 (Guidelines for laboratory methods) indican dentro de la vacuna en General Best Practice Guidelines: Interpretación y uso de las vacunas.
 - Los informes sobre la vacuna y procesos de alta calidad se verán dentro de "Vaca se pone vacuna en medicina clínica".
 - Para la interpretación de pacientes con infección crónica se remite a Table 4-1. Una descripción de pacientes con hepatitis de larga duración y severidad, en General Best Practice Guidelines: Interpretación y uso de las vacunas, que muestra que los pacientes con hepatitis crónica tienen una menor probabilidad de desarrollar cirrosis y cáncer de hígado que los pacientes con hepatitis aguda. Y Versus 4C: Infección crónica, clásicas expectativas (ver también DDCM, Brady MT, Jackson MA, Mayo SC, 2010; Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st edn, Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2011)6-12).
 - Las vacunas contra hepatitis C no están en el catálogo de servicios de salud enfermería preventiva incluyendo vacunas, por lo tanto no se recomienda su aplicación.
 - El grupo de hepatitis no tiene ninguna terapéutica actualmente disponible en las autorizaciones legales (actualmente poco más de 100). Los tratamientos por parte de los pacientes, ST-PVC cubre todos los virus más relevantes: hepatitis A y hepatitis E, y hepatitis C y hepatitis B y hepatitis D y hepatitis G (ST-PVC2). Se puede ver más información en el sitio web de la ST-PVC (www.cdc.gov/hepatitis/ST-PVC.htm).

Vacunación contra difteria, tetano y la fiebre (DTP) pedad ninos a 6 meses (4 años para niños en quinto año)

Vaccination hesitations

- Prezzi** 5.000,00 lire da 2-4-6, 10-18 lire lire, 40 lire lire.
Prospettivamente, la livella 4-12 possiede adattatori per piombo e come
a 12 mm e poi entra nel buon tracciamento di mezzo di misura della
livella 3.
Velocità prospettivamente 10-18 lire lire, 40 lire lire.

in many countries outside of Mexico

- #### **Volumen de resultado**

Vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo B

- Vaccination schedule**

Vacunación de ratas

- Dosis 1 a los 7-11 meses** administrar la vacuna en la noche.
4 semanas después se le dobla la dosis. Una dosis cada 12-15 meses
y al cumplir los 60 meses se dobla 2 veces más (vea el cuadro).

Dosis 1 a los 13-14 meses administrar la vacuna 2-3 meses más tarde
si las 2 primeras dosis fallaron.

Depos 1 se aplica de los 12 meses y despues 2 veces de los 15 meses
administrando la dosis 2-3 meses despues de la anterior.

2 doses de PedvaxHIB a los 12-18 meses. (vea el cuadro)

la dosis 1 debe ser administrada 12-18 meses p. el menino 8 semanas despues de la dosis 2.

• May measure up to less than 15-30 mm
• Intestines long, thin, coiled

- #### Situaciones especiales

• Aspiración económica o financiera (incluyendo ambiente de trabajo)

- 12-29 meses:**

 - No debe haber más de 1 respuesta de los 12 meses; 1 hora, respuestas p/p y/o en 8 semanas.
 - 2 o más respuestas dentro de los 12 meses; 1 hora cada respuesta.
 - 6 respuestas dentro de la última prueba.

Resumen: no se recomienda que se realicen más de 1 prueba.

- 1 hora.

Exploración en la primera infancia:

Algunos niños desarrollan 12-15 meses de edad competencias:

 - 1 hora (prácticamente), 12 meses; 14-18 meses.
 - de su intervención.

Indicación para el MRI:

12-29 meses:

No recomendado en niños 1 año de edad, también que sea 12-18 mes/s de edad.

20 miliardos de toneladas de CO₂

- Deficiencia de transmigración, debilitación de los componentes iniciales del complemento: 1,2 C-esterasa.

→ Pode ser necessário o uso de tais regras dentro da sua
área de atuação.

- 2 a 30 de lajapar de los 12 meses de edad; 1 año
– 3 a 4 años 10 semanas (lunes) de los 12 meses

Vaccinación contra la hepatitis A

- Visualización sistemática**
• Se divide el tema en secciones y se organiza de acuerdo a la jerarquía.

<http://www.elsevier.com/locate/jbiolchem>

- Los adolescentes de 11 años de edad a mayoría padecen ronquidos nocturnos y/o hipertensión arterial. **Práctica:** no se recomienda el uso de Sibutramina 10 mg 1 ó 2 veces al día en adolescentes de 12 a 18 años.

Fig. 197.1 Calendario de vacunaciones recomendado para niños y adolescentes de 18 años o menos, Estados Unidos, 2019. (Por cortesía de US Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, 2019. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz-child-adolescent.html>.)

Calendario de actualización vacunal para personas de 4 meses a 18 años que comienzan tarde o que tienen un retraso de más de 1 mes, Estados Unidos, 2019.

La figura siguiente muestra el calendario de actualizaciones regular y las breves diferencias entre días para los niños de las visitas de la sección infantil. Puedes usarlo para recordar la rutina en el hogar, independientemente del tiempo que haya transcurrido entre las clases. Utilizar la sección adecuada para la edad del niño. Utilizar siempre visto hasta cumplir la mitad de la figura (197.5) y las rotas siguientes.

Fig. 197.2 Calendario de actualización vacunal para personas de 4 meses a 18 años que comienzan tarde o que tienen un retraso de más de 1 mes, Estados Unidos, 2019. (Por cortesía de US Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, 2019. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html>.)

Se recomienda la vacuna **VPH9v** a los 11-12 años de edad, aunque se puede iniciar tan pronto como a los 9 años en niños y niñas. En los que inician la serie antes del 15.^º cumpleaños, el calendario recomendado es 2 dosis de la vacuna VPH9v. El intervalo mínimo es 5 meses entre la primera y la segunda dosis. Si la segunda dosis se administra con un intervalo más corto, se debe administrar una tercera dosis un mínimo de 12 semanas después de la segunda dosis y un mínimo de 5 meses después de la primera dosis. Para las personas que inician las series en el 15.^º cumpleaños o después, el calendario recomendado es 3 dosis de la vacuna VPH9v. Los intervalos mínimos son 4 semanas entre la primera y la segunda dosis, 12 semanas entre la segunda y la tercera dosis, y 5 meses entre la primera y la tercera dosis. En los niños con antecedentes de abuso o agresión sexual, el ACIP recomienda la vacunación sistemática contra el VPH comenzando a los 9 años de edad. En varones y mujeres con inmunodeficiencias primarias o secundarias, como deficiencias de linfocitos B, defectos completos o parciales de los linfocitos T, VIH, neoplasias malignas, trasplante, y enfermedad autoinmunitaria o tratamiento inmunodepresor, el ACIP recomienda la vacunación con tres dosis de VPH9v (0, 1-2 y 6 meses) porque la respuesta inmunitaria a la vacunación podría estar atenuada. Se puede utilizar la vacuna VPH9v para continuar o completar la serie de vacunación en los pacientes que comenzaron con VPH4v o VPH2v.

Existen dos vacunas de **rotavirus**, RotaTeq (RV5) y Rotarix (RV1). Con ambas vacunas, la primera dosis puede administrarse a una edad tan temprana como las 6 semanas y debe hacerse como máximo en la semana 14 y 6 días. La dosis final de la serie debe administrarse no más tarde de los 8 meses de edad. La vacuna RV5 se administra en 3 dosis con una separación de al menos 4 semanas. No debe comenzarse la vacunación en los lactantes de 15 semanas de edad y mayores, tal como se expresa en el programa de vacunación.

El calendario actual, con exclusión de la vacuna de la gripe, puede requerir hasta 34 dosis, 31 de las cuales han de administrarse mediante inyección. De las dosis, 25 se recomiendan antes de alcanzar los 2 años de edad. La vacunación frente a la gripe, que comienza a los 6 meses de edad, puede añadir otras 20 inyecciones hasta los 18 meses de edad. Para reducir la carga de inyecciones, existen varias combinaciones de vacunas disponibles (v. tabla 197.6).

El calendario de vacunación infantil y adolescente recomendado establece una visita de rutina a los 11-12 años de edad. La MCV4, la Tdpa de recuerdo y la vacuna VPH9v deberían administrarse en esta visita. La vacuna de la gripe debe administrarse anualmente. Además, la visita de los 11-12 años es también un momento oportuno para revisar todas las vacunaciones que el adolescente ha recibido previamente, para proporcionar cualquier dosis que falte y para revisar otros servicios preventivos apropiados para la edad. La visita de los 11-12 años establece una importante plataforma para incorporar otras vacunas. Puede obtenerse información sobre el estado actual de las nuevas vacunas autorizadas y recomendaciones⁷.

Para los niños con al menos un mes de retraso en sus vacunaciones hay calendarios de puesta al día disponibles para edades de 4 meses a 18 años (<http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/catchup.html>). También se dispone de calendarios de vacunación interactivos para niños <6 años de edad en <https://www.vacscheduler.org> y para adolescentes en <https://www.vacscheduler.org>. Solo se deben aceptar como prueba de vacunación los registros escritos o electrónicos fechados y autenticados. En general, en caso de duda se debe considerar que una persona con estado de vacunación desconocido o incierto es «susceptible a padecer la enfermedad», y

⁷<http://aapredbook.aappublications.org/site/news/vaccstatus.xhtml> y <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM093833>

Tabla 197.7

Vacunas recomendadas para niños y adolescentes con afecciones subyacentes o en alto riesgo

VACUNAS	SITUACIONES ESPECIALES
VPC13 (y PPSV23 en algunas situaciones)	Cardiopatía crónica (particularmente cardiopatía congénita cianótica e insuficiencia cardiaca), neumopatía crónica (incluyendo asma tratada con corticoides orales a dosis altas), hepatopatía crónica, insuficiencia renal crónica Diabetes mellitus Fuga de líquido cefalorraquídeo Implante coclear Enfermedad drepanocítica y otras hemoglobinopatías Asplenia anatómica o funcional Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) Síndrome nefrótico Enfermedades asociadas a tratamiento con inmunodepresores o radioterapia, como neoplasias malignas, leucemias, linfomas y enfermedad de Joaquín Neoplasia maligna generalizada Trasplante de órgano sólido Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas Mieloma múltiple
HepA	Hepatopatía crónica Trastornos de los factores de la coagulación Hombres que mantienen relaciones sexuales homosexuales Consumo de drogas inyectadas o no inyectadas Indigencia Trabajo con el virus de la hepatitis A Viaje a países con endemidad elevada o intermedia de hepatitis A Contacto personal estrecho con un adoptado internacional (p. ej., en el hogar o cuidador frecuente)
Gripe	Alergia al huevo más grave que habones
MCV4	Asplenia anatómica o funcional (incluyendo enfermedad drepanocítica) Deficiencia persistente de componentes del complemento Residentes o viajeros a países del cinturón de meningitis africano o peregrinos a la Hajj Durante brotes causados por un serogrupo contenido en la vacuna Infección por el VIH
MenB	Asplenia anatómica o funcional (incluyendo enfermedad drepanocítica) Niños con deficiencia persistente de componentes del complemento Durante brotes por el serogrupo B
Hib	Personas con mayor riesgo de enfermedad por Hib, como pacientes tratados con quimioterapia o con asplenia anatómica o funcional (incluyendo enfermedad drepanocítica), infección por el VIH, deficiencia de inmunoglobulinas o deficiencia de componentes iniciales del complemento Receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) Esplenectomía programada
HepB	Lactantes nacidos de madres HBsAg-positivas o de madres cuyo estado de HBsAg es desconocido (administrar la vacuna en las 12 h siguientes al nacimiento)
VPH	Enfermedades que causan inmunodepresión, incluyendo infección por el VIH Antecedente de abuso o agresión sexual

De Centers for Disease Control and Prevention: Child and adolescent schedule. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html>

se deben iniciar sin retraso todas las vacunaciones recomendadas con un calendario adecuado para la edad actual de la persona. No hay pruebas de que la administración de vacunas a receptores ya vacunados sea peligrosa.

VACUNAS RECOMENDADAS EN SITUACIONES ESPECIALES

Existen 8 vacunas (VCP13, PPSV23, MCV4, MenB, gripe, Hib, HepA y HepB) recomendadas para niños y adolescentes con mayor riesgo de complicaciones por enfermedades prevenibles con vacunas o para niños con mayor riesgo de exposición a estas enfermedades, que se encuentran fuera de los grupos de edad para los que se recomiendan normalmente estas vacunas (la PPSV23 y la MenB no se recomiendan de rutina en ninguno de los grupos de edad de los niños y solo se utiliza en los niños con afecciones de alto riesgo; v. tabla 197.7). En el programa de vacunación recomendado pueden encontrarse las recomendaciones específicas para el empleo de estas vacunas en niños con diversas afecciones de base.

Se recomienda la VPC13 en todos los niños de 24 meses a 5 años con determinadas afecciones médicas que los sitúen en riesgo de enfermedad neumocócica. Esta recomendación incluye a los niños con enfermedad de células falciformes y otras hemoglobinopatías, como la hemoglobina SS, la hemoglobina S-C o la hemoglobina S-β-talasemia, o a niños funcional o anátomicamente asplénicos, niños con infección por VIH y niños con enfermedad crónica (v. tabla 197.7). (Se pueden ver más recomendaciones sobre la vacuna antineumocócica en <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd-pneumo/hcp/who-when-to-vaccinate.html>.)

Los niños con riesgo elevado de enfermedad neumocócica también deberían recibir PPSV23 para generar inmunidad a serotipos no incluidos en la vacuna 13-valente conjugada. La PPSV23 debe administrarse en el 2.^a cumpleaños o después y debería seguir a la serie completa de VPC13 tras al menos 6-8 semanas. Se recomiendan dos dosis de PPSV23, con un intervalo de 3-5 años entre dosis. La vacunación de niños mayores de 5 años con enfermedades de alto riesgo puede realizarse con VPC13 y/o PPSV23, dependiendo de la enfermedad y de los antecedentes de vacunación. Cuando está indicada la administración de VPC13 y PPSV23, se debe administrar primero VPC13. No se deben administrar las dos vacunas en la misma visita.

La MCV4 se recomienda en personas de ≥2 meses de edad infectadas por el VIH, niños con asplenia anatómica o funcional (incluyendo enfermedad drepanocítica), y niños con deficiencia persistente de componentes del complemento (incluye personas con deficiencias hereditarias o crónicas de C3, C5-9, properdina, factor D o factor H, o que tomen ecilizumab).

Se recomienda la vacuna contra el meningococo B (MenB) en personas de ≥10 años de edad con riesgo elevado de enfermedad meningocócica. Esto incluye a personas con deficiencias del complemento o asplenia anatómica o funcional, personas con mayor riesgo por brotes de enfermedad meningocócica del serogrupo B, y microbiólogos que habitualmente están expuestos a aislados de *Neisseria meningitidis*. Los adultos jóvenes de 16-23 años de edad (intervalo preferido: 16-18 años) que no tienen riesgo elevado de enfermedad meningocócica se pueden vacunar con cualquiera de las dos vacunas contra MenB, que no son intercambiables, para obtener protección a corto plazo contra la mayor parte de las cepas de la enfermedad meningocócica del serogrupo B.

Tabla 197.8 Vacunaciones recomendadas para viajes internacionales*

VACUNACIONES	DURACIÓN DEL VIAJE	
	Corto, <1 mes	Largo plazo, residencial, >1 mes
Revisar y completar el calendario infantil y del adolescente (v. texto para más detalles)	+	+
• Las vacunas DTPa, poliovirus, neumocócicas y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b pueden administrarse en intervalos de 4 semanas si es necesario completar el calendario recomendado antes de la salida		
• Gripe		
• SPR: 2 dosis adicionales si era menor de 12 meses en la primera dosis		
• Enfermedad meningocócica (MenACWY) [†]		
• Rotavirus		
• Varicela		
• Virus del papiloma humano (VPH)		
• Hepatitis A: administrar 2 adicionales si era menor de 12 meses en la primera dosis ^{‡§}		
• Hepatitis B [§]		
• Tdpa		
Fiebre amarilla	+	+
Fiebre tifoidea [¶]	±	+
Rabia ^{**}	±	±
Encefalitis japonesa ^{††}	±	+
Cólera [#]	±	±

*V. caps. sobre las enfermedades específicas en el Libro Amarillo de los CDCs. Para otras fuentes de información, v. texto.

[†]Recomendada para regiones de África con infección endémica y durante las epidemias locales, y requerida para viajar a Arabia Saudí durante la Hajj.

[‡]En lactantes de 6-11 meses de edad se recomienda la primera dosis antes de la salida para cualquier viaje internacional. En niños no vacunados de 12 meses o mayores, esta vacuna está indicada antes de viajes a áreas con tasas de endemidad intermedia o elevada de infección por el virus de la hepatitis A.

[§]Si no hay tiempo suficiente para completar la serie primaria de 6 meses, puede administrarse una serie acelerada.

^{||}En regiones con infección endémica, véase Health Information for International Travel (<http://www.cdc.gov/travel>). Debido al riesgo de acontecimientos adversos graves después de la vacunación contra la fiebre amarilla, se debe vacunar solo a las personas que: 1) tengan riesgo de exposición al virus de la fiebre amarilla (VFA),

o 2) que requieran la prueba de la vacunación para entrar en un país.

[#]Indicada en viajeros que consumirán alimentos y líquidos en zonas de baja salubridad.

^{**}Indicada en individuos con alto riesgo de exposición a animales (especialmente a perros) y en personas que viajan a países con infección endémica.

[¶]En regiones con infección endémica (v. Health Information for International Travel). En actividades de alto riesgo en zonas en las que se esté dando un brote se recomienda la vacunación, incluso para viajes cortos.

^{††}Se recomienda la vacuna contra el cólera (CVD 103-HgR, Vaxchora) en viajeros adultos (18-64 años de edad) que viajan a una región con transmisión activa de *Vibrio cholerae* O1 toxigeno.

+, recomendada; ±, considerar; DTPa, toxoides de difteria y tétanos y tos ferina acelular.

Datos de Centers for Disease Control and Prevention: Travelers' health. <https://wwwnc.cdc.gov/travel>.

Se recomiendan las vacunas contra **Hib** y **HepA** en los niños con determinadas enfermedades de alto riesgo. Se recomienda la vacuna contra **HepB** en los lactantes nacidos de madres HBsAg-positivas o madres cuyo estado de HBsAg se desconoce (administrar la vacuna en las 12 horas siguientes al nacimiento) (v. tabla 197.7).

Además de las vacunas recomendadas en el calendario para niños y adolescentes, existe una serie de vacunas disponibles para niños que vayan a **viajar** a zonas del mundo donde ciertas enfermedades infecciosas son comunes (tabla 197.8). Las vacunas para viajeros comprenden fiebre tifoidea, hepatitis A, hepatitis B, encefalitis japonesa, MCV4 o MPS4, cólera, rabia y fiebre amarilla, dependiendo de la zona y las circunstancias del viaje. El **sarampión** es endémico en muchas partes del mundo. Los niños de 6-11 meses deben recibir una dosis de las vacunas SPR y de la hepatitis A previa al viaje internacional. Sin embargo, las dosis de las vacunas SPR y hepatitis A recibidas antes de los 12 meses de edad no deben tenerse en cuenta para determinar si se ha completado el calendario de dos dosis de SPR recomendado. En los niños de ≥12 meses de edad no vacunados se deben administrar dos dosis antes del viaje internacional, siguiendo el calendario recomendado. (Puede obtenerse información adicional sobre vacunas para viajes internacionales en <http://wwwnc.cdc.gov/travel/>.)

Las recomendaciones de vacunación en niños con **afecciones causantes de inmunodepresión**, ya sea de forma primaria (heredada) o secundaria (adquirida), varían según la enfermedad subyacente, el grado de inmunodeficiencia, el riesgo de exposición a enfermedades y la propia vacuna (tabla 197.9 y fig. 197.3). La vacunación de niños inmunodeprimidos plantea los siguientes problemas potenciales: la incidencia o gravedad de algunas enfermedades prevenibles con vacunas es más elevada, por lo que determinadas vacunas se recomiendan específicamente para ciertas condiciones; las vacunas pueden ser menos eficaces durante el período de inmunocompetencia alterada y puede que tengan que repetirse cuando se restablezca la inmunocompetencia; y, debido a la alteración de la inmunocompetencia, algunos niños y adolescentes pueden tener mayor riesgo de una reacción adversa tras recibir una vacuna viral viva. Las vacunas vivas atenuadas

generalmente están contraindicadas en personas inmunodeprimidas. Existen algunas excepciones, como la **SPR**, que puede administrarse a niños con infección por VIH siempre que estén asintomáticos o sintomáticos sin evidencia de una inmunodepresión grave, y la vacuna de la **varicela**, que puede administrarse a niños con VIH si el recuento de linfocitos CD4⁺ es de al menos el 15%. En estas situaciones no se recomienda la SPRV.

La inmunocompetencia alterada debe incitar a la precaución respecto al rotavirus; sin embargo, la vacuna está contraindicada en niños con la enfermedad de inmunodeficiencia combinada grave. Las vacunas inactivadas pueden administrarse en niños inmunodeprimidos, aunque, dependiendo del déficit inmunitario, su eficacia podría no ser óptima. Los niños con déficit del complemento pueden recibir todas las vacunas, incluidas las vivas atenuadas. En cambio, los niños con trastornos fagocíticos pueden recibir tanto vacunas virales inactivadas como vivas atenuadas, pero no pueden recibir vacunas bacterianas vivas atenuadas.⁸

Los corticoides pueden suprimir el sistema inmunitario. Los niños que estén recibiendo (≥ 2 mg/kg/día o ≥ 20 mg/día de prednisona o equivalente) durante 14 días o más no deben recibir vacunas vivas hasta que se haya interrumpido el tratamiento durante al menos un mes. Los niños con los mismos niveles de dosis pero con tratamiento <2 semanas pueden recibir vacunas virales vivas en cuanto se interrumpe el tratamiento, aunque algunos expertos recomiendan esperar dos semanas desde la interrupción del mismo. Los niños que reciben dosis menores de corticoides pueden ser vacunados durante el tratamiento.

Los niños y adolescentes con neoplasias y aquellos con trasplante de órgano sólido o de células madre hematopoyéticas y terapia inmunosupresora o radioterapia no deben recibir vacunas vivas bacterianas o virales dependiendo de su estado inmunitario. Los niños que se han sometido a quimioterapia por leucemia pueden requerir la revacunación con dosis únicas apropiadas para su edad de las vacunas administradas previamente. Los

⁸<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/a/immuno-table.pdf>

Tabla 197.9

Vacunación de personas con inmunodeficiencias primarias y secundarias

PRIMARIA

CATEGORÍA	INMUNODEFICIENCIA ESPECÍFICA	VACUNAS CONTRAINDICADAS*	VACUNAS RECOMENDADAS POR RIESGO ESPECÍFICO*	EFICACIA Y COMENTARIOS
Linfocitos B (humoral)	Importantes deficiencias de anticuerpos (p. ej., agammaglobulinemia ligada a X e inmunodeficiencia común variable)	VPO ^a Viruela ^b LAIV BCG Virus de la fiebre amarilla (VFA) y vacunas con bacterias vivas ^e No hay datos para las vacunas contra rotavirus	La IIV anual es la única vacuna que se administra a pacientes que reciben tratamiento con IG; se pueden administrar las vacunas inactivadas del calendario sistemático si no reciben IgIV	La eficacia de cualquier vacuna dependiente únicamente de la respuesta humoral es dudosa (p. ej., PPSV23). El tratamiento con IgIV interfiere en la respuesta a las vacunas vivas SPR y VAR
	Deficiencias de anticuerpos menos importantes (p. ej., deficiencia selectiva de IgA y deficiencia de la subclase IgG)	VPO ^a BCG VFA Otras vacunas vivas ^d parecen ser seguras	Las vacunas se deben administrar siguiendo el calendario de vacunaciones anuales para personas inmunocompetentes ^e . PPSV23 se debe administrar a partir de los 2 años de edad ^f	Probablemente son eficaces todas las vacunas. La respuesta inmunitaria puede ser atenuada
Linfocitos T (celular y humoral)	Defectos completos (p. ej., ICG, síndrome de DiGeorge completo)	Todas las vacunas vivas ^{c,d,g}	La única vacuna que se debe administrar si el paciente recibe IG es la IIV anual si hay cierta protección por anticuerpos residuales	Es probable que todas las vacunas inactivadas sean ineficaces
	Defectos parciales (p. ej., mayoría de pacientes con síndrome de DiGeorge, síndrome de hiper-IgM, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia)	Todas las vacunas vivas ^{c,d,g}	Se deben administrar las vacunas inactivadas habituales ^e . Se debe administrar PPSV23 a partir de los 2 años de edad ^f	La eficacia de cualquier vacuna depende del grado de inmunosupresión
	Deficiencias del eje interferón (IFN)- γ -interleucina (IL)-12	Todas las vacunas vivas en las deficiencias de IL-12/IL-12R, IFN- γ , IFN- α o STAT1	Ninguna	Ninguna
Complemento	Deficiencia persistente de complemento, propriedina, MBL o factor B; deficiencia crónica por uso de eculizumab	Ninguna	Se debe administrar PPSV23 a partir de los 2 años de edad ^f . Serie de MCV comenzando en la lactancia ^h . Serie de MenB comenzando a los 10 años de edad	Probablemente todas las vacunas sistemáticas son eficaces
Función fagocítica	Enfermedad granulomatosa crónica	Vacunas bacterianas vivas ^c	Ninguna	Todas las vacunas inactivadas son seguras y probablemente eficaces. Las vacunas virales vivas son probablemente seguras y eficaces
	Deficiencias de los fagocitos no definidas o acompañadas por defectos en linfocitos T y disfunción de linfocitos NK (p. ej., síndrome de Chédiak-Higashi, defectos de la adherencia de leucocitos, deficiencia de mieloperoxidasa)	SPR, SPRV, VPO ^a , viruela, LAIV, FA, todas las vacunas bacterianas	Se debe administrar PPSV23 a partir de los 2 años de edad ^f . Serie de MVC comenzando en la lactancia ^h	Todas las vacunas inactivadas son seguras y probablemente sean eficaces.

SECUNDARIA

INMUNODEFICIENCIA ESPECÍFICA	VACUNAS CONTRAINDICADAS*	VACUNAS RECOMENDADAS POR RIESGO ESPECÍFICO*	EFICACIA Y COMENTARIOS
VIH/sida	VPO ^a Viruela BCG SPRV combinada LAIV No administrar SPR, varicela y zóster en personas con inmunodepresión importante. La vacuna contra la FA puede tener una contraindicación o precaución dependiendo de los indicadores de función inmunitaria ⁱ	Neumocócica Se debe administrar PPSV23 a partir de los 2 años de edad ^f . Serie de MVC comenzando en la lactancia ^h . Considerar Hib (si no se administró en la lactancia) ^j	Se recomienda la vacuna contra rotavirus según el calendario estándar. Se recomienda SPR y VAR en los niños infectados por el VIH que estén asintomáticos o tengan inmunodepresión leve ^k . Todas las vacunas inactivadas pueden ser eficaces

Tabla 197.9

Vacunación de personas con inmunodeficiencias primarias y secundarias (cont.)

SECUNDARIA			
INMUNODEFICIENCIA ESPECÍFICA	VACUNAS CONTRAINDICADAS*	VACUNAS RECOMENDADAS POR RIESGO ESPECÍFICO*	EFICACIA Y COMENTARIOS
Neoplasia maligna generalizada, trasplante, enfermedad autoinmunitaria, tratamiento inmunosupresor o radioterapia	Virales vivas y bacterianas vivas, dependiendo del estado inmunitario ^{c,d,m}	Se debe administrar PPSV23 a partir de los 2 años de edad ^f IIV anual (salvo que reciba quimioterapia intensiva o anticuerpos antilinfocitos B) Puede estar indicada la vacuna contra Hib ⁿ	La eficacia de cualquier vacuna depende del grado de inmunosupresión; las vacunas inactivadas habituales están indicadas si no hay inmunodepresión grave, aunque las dosis se deben repetir después del final de la quimioterapia Todas las vacunas de rutina son probablemente eficaces
Asplenia (funcional, anatómica, congénita, quirúrgica)	LAIv	Se debe administrar PPSV23 a partir de los 2 años de edad ^f Serie de MVC comenzando en la lactancia ⁱ Hib (si no se administró en la lactancia) ^o	Todas las vacunas de rutina son probablemente eficaces
Insuficiencia renal crónica	LAIv	Se debe administrar PPSV23 a partir de los 2 años de edad ^f HepB está indicada si no se había vacunado previamente	Todas las vacunas de rutina son probablemente eficaces
Defecto en la barrera anatómica del LCR (implante coclear, displasia congénita del oído interno, comunicación persistente del LCR con la nariz/orofaringe)	Ninguna	Se debe administrar PPSV23 a partir de los 2 años de edad ^f	Están indicadas todas las vacunas habituales

*Otras vacunas recomendadas de modo universal o de rutina deben administrarse si no están contraindicadas.

^aLa VPO ya no está disponible en Estados Unidos.

^bEsta tabla se refiere a las contraindicaciones a la vacunación no urgente (es decir, recomendaciones del ACIP).

^cVacunas de bacterias vivas: BCG y vacuna oral contra *Salmonella typhi* Ty21a.

^dVacunas de virus vivos: SPR, SPRV, VAR, VPO, LAIV, FA, zóster, rotavirus y vaccinia (viruela). No se recomienda la vacuna de la viruela en los niños ni el público general.

^eA los niños que tengan un retraso en las vacunaciones o vacunaciones insuficientes se les debe vacunar con las vacunas recomendadas de forma sistemática, conforme al calendario para su edad y los regímenes de rescate.

^fPPSV23 se inicia a los 2 años de edad y después. Si es necesaria VPC13, se deben administrar primero las dosis de VPC13, seguidas por PPSV23 al menos 8 semanas después; se administra una segunda dosis de PPSV23 5 años después de la primera.

^gEn relación con la inmunodeficiencia de linfocitos T como contraindicación para la vacuna de rotavirus, solo se dispone de información en relación con la ICG.

^hLa edad y el calendario de las dosis dependen del producto; hacen falta dosis repetidas.

ⁱLa vacuna neumocócica no está indicada en niños con enfermedad granulomatosa crónica más allá de las recomendaciones universales para VPC13. Los niños con enfermedad granulomatosa crónica no tienen un mayor riesgo de enfermedad neumocócica.

^jLa vacuna de la FA está contraindicada en niños de menos de 6 años de edad infectados por el VIH con inmunodepresión grave. Debe tenerse precaución cuando se utilice la vacuna contra la FA en niños de menos de 6 años infectados por el VIH y asintomáticos con un porcentaje de linfocitos totales del 15-24%, y en niños de más de 6 años con recuentos de linfocitos T CD4+ de 200-499 linfocitos/mm³. (Datos de Centers for Disease Control and Prevention: Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, MMWR Recomm Rep 59[RR-07]; 1-27, 2010.)

^kLos niños infectados por el VIH deben recibir inmunoglobulina después de la exposición al sarampión y pueden recibir la vacuna de la varicela si el recuento de linfocitos T CD4+ es >15% y tienen <6 años de edad, o un recuento de linfocitos T CD4+ ≥200 linfocitos/mm³ y ≥6 años de edad. Se debe considerar que los pacientes con infección perinatal por el VIH que recibieron vacunas contra sarampión, rubéola o parotiditis antes del inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC) no están vacunados, y deben recibir 2 dosis, con el intervalo adecuado, de la vacuna SPR después de que se haya establecido un TARC eficaz (al menos 6 meses con linfocitos T CD4+ ≥15% en niños de <6 años de edad, o recuento de linfocitos T CD4+ ≥200 linfocitos/mm³ en niños de ≥6 años de edad).

^lEn pacientes de 5-18 años de edad que no han recibido una serie primaria de Hib y una dosis de refuerzo, o al menos 1 dosis de Hib antes de los 14 meses de edad.

^mTambién se recomienda suspender las vacunas inactivadas en algunas formas de tratamiento inmunodepresor, como anticuerpos anti-CD20, quimioterapia de inducción o consolidación, o pacientes con deficiencias de anticuerpos graves que reciben inmunoglobulinas. La vacuna antigripal inactivada es una excepción, aunque se debe valorar repetir las dosis de cualquier vacuna inactivada administrada durante estas terapias.

ⁿEn personas de <60 meses que reciben quimioterapia o radioterapia y que no hayan recibido una serie primaria de Hib más una dosis de refuerzo o al menos una dosis de Hib después de los 14 meses de edad.

^oEn personas de >59 meses de edad que tengan asplenia y personas de >15 meses de edad a las que se realice una esplenectomía programada y que no hayan recibido una serie primaria de Hib y una dosis de refuerzo o al menos una dosis de Hib después de los 14 meses de edad.

BCG, vacuna con bacilo de Calmette-Guérin; FA, fiebre amarilla; Hib, vacuna de *Haemophilus influenzae* tipo b; ICG, inmunodeficiencia combinada grave; Ig, inmunoglobulina; LAIV, vacuna de la gripe viva atenuada; MPSV, vacuna tetravalente de polisacárido meningocócico; MVC, vacuna tetravalente de polisacárido neumocócico; PPSV23, vacuna con polisacárido neumocócico; SNC, sistema nervioso central; SPR, vacuna del sarampión, parotiditis, rubéola; SPRV, vacuna del sarampión, parotiditis, rubéola, varicela; VAR, varicela; VIH/sida, virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VPO, vacuna de poliovirus oral (viva).

Adaptada de Immunization in special circumstances. En Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors: Red Book 2018: Report of the Committee on Infectious Diseases, ed 31, Elk Grove Village, IL, 2018, American Academy of Pediatrics.

lactantes prematuros generalmente pueden ser vacunados a la misma edad cronológica que los nacidos a término según el calendario de vacunación infantil recomendado, exceptuando la dosis al nacer de HepB. Los lactantes estables y que pesen ≥2 kg deben recibir la dosis en las primeras 24 horas de vida. Sin embargo, HepB debe retrasarse en lactantes que pesen <2 kg al nacer hasta que alcancen la edad cronológica de 1 mes o hasta el alta hospitalaria si su madre es HBsAg-negativa. Todos los lactantes prematuros y de bajo peso al nacer, con madres HBsAg-positivas, deben recibir IgHB y la vacuna HepB (en localizaciones anatómicas separadas) dentro de las 12 horas desde el parto. Sin embargo, estos lactantes deben recibir 3 dosis

adicionales de la vacuna a partir de los 30 días de vida (v. fig. 197.2). Se debe estudiar a los lactantes nacidos de madres HBsAg-positivas para determinar la presencia de HBsAg y anticuerpos a los 9-12 meses, o 1-2 meses después de finalizar la serie de HepB si se retrasó la serie. Si el análisis es negativo para los anticuerpos contra el antígeno de superficie (anti-HBs), se recomienda una dosis adicional de HepB con repetición del estudio 1-2 meses después de la dosis. Si el niño sigue sin tener anticuerpos, se deben administrar otras dosis adicionales de la vacuna.

Si se desconoce el estado de HBsAg de la madre en las 12 horas siguientes al parto, se debe administrar la vacuna HepB independientemente del peso

Calendario de vacunaciones recomendado en niños y adolescentes por indicación médica
Estados Unidos, 2019.

VACUNA	Gestación	Niveles de infección por el VIH	INDICACIÓN					
			Indicación para el VIH, incluyendo CD4+ ^a		Infectación neonatal, síntomas de transmisión materna, hemodiálisis	Cardiopatía, insuficiencia renal terminal, hemodiálisis	Hogar de LCR, inyección endovenosa	Asplenio y deficiencias persistentes de componentes del complejo inmunitario
<15% de los niveles totales CD4 <200/mm ³	≥15% y niveles totales CD4 ≥200/mm ³							
Mumps								
Adenovirus								
Citomegalovirus / Toxoplasma gondii								
Hepatitis A vírica tipo D								
Infección por la hepatitis C								
Poliomielitis trivalente								
Rota (VII)								
Avgripal (LAIV)								
Sarampión, parotiditis, rubéola								
Variela								
Rotavirus								
Measles-mumps-rubella								
Difteria, tos ferina y septicemia bacteriana (Tdap)								
Sida del paciente lactante								
Astreto-meningoencefalitis III								
Poliomielitis monovalente								
<small>^a Recomendada en pacientes con niveles de riesgo alto tanto por que miden 95% de los niveles totales de los linfocitos CD4.</small>								

1 Se aplicará una interferencia adicional entre los postamientos de laboratorio de VIH y el LCR interno para evitar las alteraciones del análisis para el VIH en el líquido cefalorraquídeo. Si el resultado es positivo, se enviará el LCR a un laboratorio externo para su análisis. 2 Se recomienda administrar la vacuna de rotavirus a los lactantes nacidos a término y prematuros con peso ≥ 2.000 g. 3 La vacuna debe administrarse con al menos de 2-4 meses de edad para lograr los niveles óptimos (12 meses juntas).

Fig. 197.3 Calendario de vacunaciones recomendado en niños y adolescentes por indicación médica, Estados Unidos, 2019. (Por cortesía de US Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia. 2019. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz-child-indications.html>.)

al nacimiento. En los lactantes de <2.000 g de peso se debe administrar IGHB además de HepB en las 12 horas siguientes al nacimiento. Se debe determinar el estado de HBsAg de la madre lo antes posible, y si la madre es HBsAg-positiva, también se debe administrar IGHB a los lactantes de ≥ 2.000 g de peso lo antes posible, pero no más tarde que a los 7 días de vida.

Se recomienda la inmunoglobulina contra la varicela-zoster (IGVariz) en los pacientes que no tengan datos de inmunidad contra la varicela y que tengan riesgo elevado de varicela grave y de complicaciones, que hayan estado expuestos a la varicela o al herpes zóster, y en aquellos en los que está contraindicada la vacuna contra la varicela. Esta última situación incluye a pacientes inmunodeprimidos sin datos de inmunidad, recién nacidos cuyas madres tienen síntomas y signos de varicela aproximadamente en el momento del parto (es decir, de 5 días antes a 2 días después), lactantes prematuros hospitalizados nacidos después de 28 semanas de gestación cuyas madres no tienen datos de inmunidad contra la varicela, lactantes prematuros hospitalizados nacidos antes de las 28 semanas de gestación o que pesan ≤ 1.000 g en el momento del nacimiento, independientemente de que la madre tenga o no datos de inmunidad contra la varicela, y gestantes sin datos de inmunidad.

Algunos niños presentan situaciones que no están contempladas directamente en los calendarios de vacunación actuales. Los médicos pueden utilizar reglas generales como guía para tomar decisiones sobre la vacunación en estos casos. En general, las vacunas pueden administrarse simultáneamente en el mismo día, ya sean inactivadas o vivas. Las vacunas inactivadas diferentes pueden administrarse en cualquier intervalo entre dosis. Sin embargo, debido a las preocupaciones teóricas sobre la interferencia viral, las vacunas víricas vivas atenuadas (SPR, varicela), si no se administran el mismo día, deben administrarse al menos con un mes de diferencia. Una vacuna inactivada y una viva pueden administrarse con cualquier intervalo de tiempo entre una y otra.

La inmunoglobulina no interfiere en las vacunas de microorganismos inactivados. Sin embargo, puede interferir en la respuesta inmunitaria a la

vacuna del sarampión y de la varicela. En general, si se necesita inmunoglobulina, debe administrarse al menos dos semanas después de la vacuna del sarampión. Dependiendo de la dosis de inmunoglobulina recibida, la SPR debe retrasarse hasta 3-11 meses. Se piensa que la inmunoglobulina no interfiere en la respuesta inmunitaria a la LAIV o a vacunas del rotavirus.

Se recomiendan algunas vacunaciones en los adultos (incluyendo las gestantes) para reducir el riesgo de infección en sus hijos; incluyen las vacunas contra el virus de la gripe y la tos ferina (Tdp).

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

Es esencial tener en cuenta las precauciones y contraindicaciones válidas para asegurarse de que las vacunas se emplean de la forma más segura posible y para obtener una inmunogenicidad óptima. Cuando un niño acude para vacunarse y presenta un trastorno que supone una **precaución**, el médico debe sopesar los beneficios y riesgos para ese paciente concreto. Si se considera que los beneficios son mayores que los riesgos, la vacuna o las vacunas en cuestión pueden administrarse. Una **contraindicación** significa que la vacuna no debe administrarse en ningún caso.

Una contraindicación general para todas las vacunas es la **reacción anafiláctica**. La hipersensibilidad anafiláctica a los componentes de una vacuna también es una contraindicación. Sin embargo, si una vacuna es imprescindible, existen protocolos desensibilizadores para algunas vacunas. Los principales componentes que hay que considerar son las *proteínas de huevo* en vacunas cultivadas en huevos; la *gelatina*, un estabilizante presente en muchas vacunas, y los agentes antimicrobianos. Las recomendaciones para las personas con alergia al huevo se han modificado como sigue: las personas con antecedentes de alergia al huevo que han tenido únicamente habones después de la exposición al huevo deben recibir la vacuna antigripal. Las personas que han tenido reacciones como angioedema o dificultad respiratoria, o que han necesitado epinefrina, también pueden recibir cualquier vacuna antigripal recomendada, que se debe administrar en un entorno intrahospitalario o ambulatorio en presencia de un profesional sanitario

que sea capaz de detectar y tratar enfermedades alérgicas graves. No se debe administrar la vacuna LAIV a personas con antecedentes de reacción alérgica grave a cualquier componente de la vacuna (excepto el huevo) ni a una dosis previa de cualquier vacuna antigripal. Los componentes de sarampión y parotiditis de la SPR se cultivan en tejido fibroblástico de embrión de pollo. Sin embargo, la cantidad de proteínas de huevo en la SPR es tan pequeña que no hay procedimientos especiales para la administración de la vacuna a un paciente con antecedentes de anafilaxia tras la ingesta de huevo.

Generalmente, se deben retrasar las vacunas en niños con enfermedades agudas moderadas a graves, independientemente de la presencia de fiebre, hasta que el niño se recupere. *No obstante, los niños con enfermedades leves pueden ser vacunados.* Los estudios en niños infravacunados han documentado oportunidades perdidas porque enfermedades leves se asumieron como contraindicaciones no válidas. Las tablas completas de contraindicaciones y errores respecto a las contraindicaciones pueden consultarse en <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/vac-admin/contraindications.html>.

EXENCIOS MÉDICAS

Los 50 estados, el Distrito de Columbia y Puerto Rico tienen regulaciones que requieren la verificación de la vacunación para la asistencia a guarderías y colegios. Esto ofrece protección directa a la población vacunada y protec-

ción indirecta a las personas no vacunadas. También sirve para mejorar la vacunación de los niños en el momento oportuno. Las regulaciones también permiten la exención médica de los requisitos de vacunación en los 50 estados, la mayoría de los cuales tienen diversas regulaciones que permiten las exenciones no médicas. Es importante observar algunas contraindicaciones reconocidas desde el punto de vista médico. Las exenciones no médicas a los requisitos de vacunación incluyen exenciones por creencias religiosas o filosóficas. Las personas con exenciones tienen mayor riesgo de padecer enfermedades prevenibles con vacunas que la población general. Cuando se agrupan los niños con exenciones, como puede ocurrir en el caso de las exenciones no médicas, la comunidad puede tener riesgo de brotes que llevan a la exposición de niños que no pueden vacunarse, como los niños demasiado pequeños para ser vacunados y los que tienen contraindicaciones médicas. (Puede verse más información en <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2016/08/25/peds.2016-2145>.)

MEJORA DE LA COBERTURA VACUNAL

Las prácticas estándar de vacunación de niños y adolescentes se han desarrollado para apoyar la consecución de altos niveles de cobertura vacunal a la vez que se proporcionan vacunas de forma segura y efectiva, y para educar a los padres en los riesgos y beneficios de las vacunas (**tabla 197.10**).

Tabla 197.10 Estándares de prácticas de vacunación de niños

DISPONIBILIDAD DE VACUNAS	ALMACENAMIENTO, ADMINISTRACIÓN Y DOCUMENTACIÓN DE VACUNAS ADECUADOS
Servicios de vacunación disponibles Coordinación con otros servicios sanitarios y vacunación proporcionada en centro médico siempre que sea posible Identificar y minimizar las barreras a la vacunación Minimizar los costes para el paciente	Los profesionales sanitarios siguen procedimientos apropiados de almacenamiento y manejo de vacunas Los protocolos de vacunación actualizados y por escrito son accesibles en todos los centros en los que se administran vacunas Las personas que administran las vacunas tienen formación y reciben una educación continuada Los profesionales sanitarios administran simultáneamente tantas dosis vacunales como sea posible Los registros de vacunación para los pacientes son exactos, completos y fácilmente accesibles Los profesionales sanitarios notifican los efectos adversos producidos después de la vacunación con prontitud y exactitud al Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) y tienen conocimiento del National Vaccine Injury Compensation Program (VICP)
VALORACIÓN DEL ESTADO DE VACUNACIÓN Los profesionales sanitarios revisan el estado de vacunación y de salud de los pacientes en cada visita para determinar la indicación de vacunas Los profesionales sanitarios valoran las contraindicaciones con validez médica	Los profesionales sanitarios y el resto de personal deben revisar el calendario de vacunaciones con los progenitores o los tutores y los pacientes, y programar las visitas de vacunación de seguimiento antes de que la familia salga del centro asistencial Todo el personal que tiene contacto con los pacientes está adecuadamente vacunado y comunica mensajes homogéneos sobre las vacunas
COMUNICACIÓN EFECTIVA SOBRE RIESGOS Y BENEFICIOS Educación de los padres/tutores sobre los riesgos y beneficios de la vacunación de forma culturalmente adecuada y con lenguaje sencillo* Los profesionales sanitarios ofrecen recomendaciones sólidas y constantes para todas las vacunas recomendadas de forma universal de acuerdo con el calendario de vacunaciones actual. Utilizan un lenguaje creíble (p. ej., estas vacunas son de uso habitual) y ofrecen esta recomendación de la misma manera para todas las vacunas Los profesionales sanitarios responden a las preguntas de los progenitores o tutores y de los pacientes de manera exhaustiva e insisten en un compromiso firme con la recomendación. Si los progenitores o tutores y los pacientes se muestran vacilantes o los rechazan, los profesionales sanitarios deben perseverar y volver a ofrecer la vacuna en la siguiente ocasión más adecuada	Los profesionales sanitarios entienden las necesidades y disparidades culturales de diferentes poblaciones, y las estrategias más eficaces para estas poblaciones La mayor parte de las visitas con un profesional sanitario (incluyendo visitas a cuidados agudos o por enfermedad) son oportunidades para revisar los registros de vacunación, administrar las vacunas que correspondan, y las vacunaciones de rescate
IMPLEMENTACIÓN DE ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA COBERTURA VACUNAL Se utilizan sistemas para recordar a los padres o tutores, pacientes y profesionales sanitarios el calendario vacunal y avisar a todos a los que se les ha pasado la fecha Anualmente se llevan a cabo revisiones de las historias de los pacientes en la consulta y valoraciones de la cobertura vacunal Los profesionales sanitarios llevan a cabo planteamientos basados en la comunidad	

*Otros recursos para mejorar las tasas de vacunación incluyen los siguientes:

- Recursos para conversaciones sobre vacunas con los progenitores para profesionales de CDC, AAP y American Academy of Family Physicians (www.cdc.gov/vaccines/hcp/conversations/index.html).
- Guía de formación de la American Academy of Pediatrics (AAP) (<https://shar.es/1JRNmJ>).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Pink Book*, chapter 6: Vaccine administration (<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/vac-admin.html>); y proyectos de mejora de la calidad y materiales educativos (<https://www.cdc.gov/vaccines/ed/index.html>).
- Immunization Action Coalition: propuestas para mejorar los servicios de vacunación (<http://www.immunize.org/catg.d/p2045.pdf>).

Adaptada de National Vaccine Advisory Committee: Standards for child and adolescent immunization practices. *Pediatrics* 112:958-963, 2003; y Bernstein HH, Bocchini JA; AAP Committee on Infectious Diseases: The need to optimize adolescent immunization, *Pediatrics* 139(3):e20164187, 2017, y Practical approaches to optimize adolescent immunization, *Pediatrics* 139(3):e20164187, 2017.

A pesar de los beneficios que ofrecen las vacunas, muchos niños están infrainmunizados debido a que no han recibido las vacunas recomendadas o a que no las han recibido a las edades recomendadas. Gran parte del problema de la vacunación deficiente puede resolverse a través de los médicos. La mayoría de los niños reciben un cuidado y seguimiento sanitario regulares. Sin embargo, las oportunidades perdidas para proporcionar vacunaciones en las visitas sanitarias incluyen, entre otras: no proporcionar todas las vacunas recomendadas que podrían administrarse de una sola vez en esa visita en concreto, no proporcionar vacunas a niños fuera de las visitas de control habituales cuando no hay contraindicaciones, y derivar a los niños a la sanidad pública cuando no pueden costearse las vacunas. La administración de múltiples vacunas generalmente es segura y eficaz. Muchos padres, cuando reciben explicaciones sobre los beneficios de la vacunación simultánea, prefieren esta vacunación a hacer otra visita. Proporcionar todas las vacunas necesarias de forma simultánea debería ser una práctica habitual.

Únicamente deberían considerarse las contraindicaciones y precauciones válidas para la administración de vacunas. Estas deben administrarse preferentemente en las visitas de control habituales; sin embargo, si no hay contraindicaciones, es importante aprovechar para administrar las vacunas en otras visitas, especialmente si el niño lleva retraso en sus vacunaciones. No existe evidencia de que las vacunaciones fuera de las visitas de control habituales resulten en una disminución del número de dichas visitas.

Deberían minimizarse las barreras financieras para la vacunación. La participación en el programa **Vaccines for Children** (VFC) permite a los médicos recibir vacunas gratis para pacientes seleccionados, lo cual ayuda a que estos pacientes sean vacunados en su centro médico habitual.

Varias intervenciones han demostrado ser útiles para ayudar al médico a incrementar la cobertura de vacunación en sus prácticas. Los sistemas de recordatorio para los niños antes de una cita médica o los sistemas de recuerdo para los niños que no acuden a sus citas han demostrado en repetidas ocasiones que mejoran la cobertura. La valoración y revisión de las historias puede ser una intervención relevante. Muchos médicos sobreestiman la cobertura de sus pacientes y, por tanto, no están motivados a realizar cambios en sus prácticas habituales. La evaluación de la cobertura vacunal de los pacientes por parte de su médico habitual con la revisión de los propios resultados puede constituir una motivación mayor para mejorar las prácticas de vacunación. Con frecuencia puede contactarse con los departamentos de salud pública para buscar valoraciones y revisiones. Por otra parte, los médicos pueden realizar autoevaluaciones. La revisión de unas 60 historias de niños de 2 años de edad puede proporcionar una estimación razonable de la cobertura vacunal. Otro planteamiento es que un miembro de la plantilla revise las historias de los pacientes que acudirán a consultas y coloque recordatorios de necesidades de vacunación para que los vea el médico. Se pueden diseñar historias médicas electrónicas que cumplan este objetivo.

RETICENCIA A LA VACUNACIÓN

La OMS ha caracterizado la *reticencia a la vacunación* como el retraso en la aceptación o el rechazo de las vacunas a pesar de disponerse de servicios de vacunación. Los factores implicados en la reticencia a la vacunación incluyen complacencia, comodidad y confianza. En una encuesta telefónica nacional de progenitores de niños de 6-23 meses de edad, aproximadamente el 3% de los progenitores rechazó todas las vacunas, y el 20% rechazó o retrasó al menos una vacuna del calendario recomendado. A menudo se citan como motivos para el rechazo las preocupaciones por la seguridad de las vacunas y las dudas sobre su necesidad. Las personas reacias a las vacunas son un grupo heterogéneo, y se deben respetar y abordar sus preocupaciones individuales. Múltiples estudios han mostrado que el principal factor para persuadir a los progenitores a aceptar las vacunas sigue siendo el *contacto directo* con un pediatra informado, atento y preocupado. Se debe tranquilizar a los progenitores de que las vacunas se estudian a fondo antes de ser autorizadas, de que hay mecanismos continuos para vigilar la seguridad, y de que el calendario de vacunaciones actual es el único calendario recomendado. Es importante insistir en que pueden producirse enfermedades graves si no se vacuna el niño y a la familia, porque los niños no vacunados ponen en situación de riesgo a los niños que tengan exenciones médicas y que viven en la misma área, además de algunos niños que han sido vacunados (aunque la mayor parte de las vacunas es muy eficaz, ninguna vacuna tiene una eficacia del 100%). Se puede educar a los padres con fuentes fiables de información sobre las vacunas (v. tabla 197.6). (Se puede ver más información en <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2016/08/25/peds.2016-2146>.) Los recursos del profesional sanitario en relación con las conversaciones sobre vacunas con los padres están disponibles en <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/patient-ed/conversations/index.html>.

Las preocupaciones de los médicos en relación con su responsabilidad deben recogerse en la documentación de consulta del historial. El Committee on Bioethics de la AAP ha publicado unas guías para abordar el rechazo a la vacunación por parte de los padres. Los médicos igualmente pueden considerar que los padres firman una **renuncia**. Puede consultarse un ejemplo de documento de renuncia en <http://www2.aap.org/immunization/pediatricians/pdf/refusaltovaccinate.pdf>.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

197.1 Prácticas de vacunación internacionales

Jean-Marie Okwo-Bele, Tracey S. Goodman
y John David Clemens

Las vacunas se utilizan para prevenir enfermedades infecciosas en todo el mundo. Sin embargo, los tipos de vacuna empleados, las indicaciones y contraindicaciones y los calendarios de vacunación varían sustancialmente. La mayoría de los países en desarrollo siguen los calendarios de vacunación promulgados por el Programa de Vacunación de la Organización Mundial de la Salud; la última actualización está disponible en http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_table2.pdf.

Según este calendario, todos los niños deben ser vacunados al nacer contra la tuberculosis con la vacuna del bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Muchos niños reciben también al nacer una dosis de la vacuna de la polio oral viva atenuada (VPO). Las visitas siguientes se programan a las 6, 10 y 14 semanas de edad, cuando se administra la vacuna que contiene DTP y la VPO. Se recomienda al menos una dosis de vacuna de la polio inactivada (PVI) inyectable a las 14 semanas de edad o más tarde en todos los países que utilicen la VPO. Se recomiendan dos dosis de las vacunas del sarampión, la primera dosis administrada entre los 9 y los 12 meses de edad y la segunda dosis, entre los 15 y los 18 meses de edad. La vacuna del sarampión se administra a los 9 meses de edad. Casi todos los países en desarrollo han añadido la vacunación contra la hepatitis B. Pueden utilizarse dos opciones de calendario dependiendo de las consideraciones epidemiológicas y programáticas. Puede administrarse la vacuna de la hepatitis B al mismo tiempo que las dosis de la vacuna que contiene DTP a las 6, 10 y 14 semanas de edad, con frecuencia en vacunas de combinación. Para prevenir la transmisión perinatal, la dosis del nacimiento de HepB debe administrarse tan pronto como sea posible después del nacimiento (<24 horas), y posteriormente deben administrarse otras dos o tres dosis. Se recomiendan las vacunas de la fiebre amarilla y de la encefalitis japonesa para los lactantes de 9 meses de edad que viven en regiones endémicas. Se han realizado importantes esfuerzos para incorporar las vacunas de Hib en todos menos en un país de todo el mundo, con frecuencia con una vacuna de combinación que contiene DTP.

En los años pasados, el apoyo de la GAVI, **Vaccine Alliance**, ha facilitado la adopción de las vacunas conjugadas del rotavirus y neumocócica en los programas de vacunación de los países en desarrollo. La mayor cobertura con estas vacunas adicionales reducirá de modo considerable la morbilidad infantil global debida a neumonía, meningitis y enfermedades diarreicas.

En 1988, la World Health Assembly asumió el objetivo de erradicar la polio en el mundo para el año 2000. Aunque aún no se ha logrado este objetivo, la transmisión endémica de la polio se restringió a 3 países en todo el mundo (Afganistán, Nigeria y Pakistán) a finales de 2016. La principal estrategia es utilizar la VPO tanto para la vacunación de rutina como en campañas masivas en áreas de baja cobertura, dirigidas a niños menores de 5 años para la vacunación, independientemente de su estado de vacunación previo. Una vez se haya interrumpido la transmisión del virus de la polio de tipo natural, el objetivo es interrumpir el uso de la VPO, que en raras ocasiones puede causar polio asociada a la vacuna y es capaz de mutar y adoptar las características fenotípicas del virus de tipo natural.

Los países de **Latinoamérica** han mantenido la eliminación de la circulación indígena del sarampión desde 2002. La estrategia exigía la obtención de una elevada cobertura de vacunación de rutina de los lactantes con una dosis a los 9 meses de edad, una única campaña masiva que abarcaba a todos los individuos desde los 9 meses a los 15 años de edad, independientemente de su estado de vacunación previo, y campañas de seguimiento de niños nacidos desde la campaña inicial, generalmente cada 3-5 años. Si bien la mortalidad por sarampión ha disminuido en un 79% en todo el mundo en los

últimos años (de 651.600 muertes en 2000 a 134.200 en 2015), el sarampión sigue siendo común en muchos países en desarrollo, sobre todo en partes de África y Asia. Los países latinoamericanos han logrado la eliminación de la rubéola indígena y del síndrome de rubéola congénita, con estrategias tanto de vacunación de rutina como de campañas masivas.

Los calendarios de vacunación en el mundo industrializado son bastante más variables que en el mundo en desarrollo. Las recomendaciones de vacunación en Canadá son desarrolladas por el Canadian National Advisory Committee on Immunization, pero se implementan con ciertas diferencias en cada provincia. El calendario canadiense es similar al de Estados Unidos, con unas pocas excepciones.⁹ No se recomienda específicamente una dosis al nacimiento de la vacuna de la hepatitis B como en Estados Unidos, aunque algunas provincias del norte de Canadá administran una dosis al nacimiento. La vacuna meningocócica C conjugada se recomienda en series de una o dos dosis, dependiendo de la edad en el momento de su administración (1 dosis en personas de ≥12 meses). A diferencia de lo que se hace en Estados Unidos, en Canadá no se recomienda la vacuna de la hepatitis A como vacunación pediátrica de rutina.

Existen unas grandes variaciones en las vacunas empleadas y en los calendarios de vacunación recomendados en Europa¹⁰. Por ejemplo, Reino Unido desarrolló un calendario de vacunación a finales de la década de 1980 que incluía visitas a los 2, 3 y 4 meses de edad en las que se administraba una vacuna de combinación DTPa-Hib-VPI. Como los datos mostraban que una serie de tres dosis de la vacuna Hib a estas edades era insuficiente para asegurar una protección de alto grado a largo plazo, se añadió una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad. La administración de la SPR se recomienda en 2 dosis a los 12 y los 40 meses de edad. Durante la segunda visita para la SPR, se administra un recuerdo de DTPa y VPI. Se recomienda un recuerdo de Td/VPI a los 14 años. La VPC13 se recomienda a los 2, 4 y 12 meses de edad. Reino Unido fue el primer país en utilizar la vacuna meningocócica C conjugada (MCV-C) durante una campaña masiva de actualización para niños, adolescentes y adultos jóvenes. La eficacia de la vacuna en el primer año fue del 88% o mayor y se indujo inmunidad colectiva con una reducción de aproximadamente dos tercios en la incidencia entre niños no vacunados. A la vista del éxito de esta estrategia, la vacunación con MenC a las 3 semanas de edad se suspendió en julio de 2016. Actualmente se administra MenC combinada con la cuarta dosis de Hib a los 12 meses. MenB se administra a los 2, 4 y 12 meses de edad. En abril de 2013, el calendario de vacunación de Reino Unido no incluía en la vacunación infantil universal la vacuna de la hepatitis B, la de la varicela ni la de la gripe, aunque se recomienda la vacunación antigripal anual en personas de ≥65 años de edad (v. <http://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/pages/vaccination-schedule-age-checklist.aspx>).

El calendario de vacunación japonés en 2016 era considerablemente diferente al de Estados Unidos¹¹. Los japoneses no emplean SPR, y en su lugar ofrecen la opción de SR (vacuna preferida, en principio) o la vacunación del sarampión y de la rubéola con vacunas individuales. La vacuna de la parotiditis es voluntaria. Los niños japoneses son vacunados de rutina contra la difteria, el tétanos, la tos ferina y la polio con la DTPa combinada con PVI; contra la encefalitis japonesa y contra la tuberculosis con la vacuna BCG. En el calendario vacunal habitual también se incluyen las vacunas Hib, VPC, HepB, varicela y VPH, y son gratuitas en virtud de la **Preventive Vaccinations Act**. Los adultos a partir de los 65 años de edad reciben vacunaciones anuales frente a la gripe. Las vacunas contra rotavirus, HepA (a partir de 1 año de edad), meningococo (ACWY) (a partir de 2 años de edad) y fiebre amarilla son voluntarias.

Algunos niños llegan a Estados Unidos habiendo iniciado o completado calendarios de vacunación internacionales con vacunas producidas fuera de Estados Unidos. En general, las dosis administradas en otros países deben considerarse válidas si se administran a las mismas edades recomendadas que en Estados Unidos. Los pediatras tienen dos opciones en los casos de dosis ausentes, dosis administradas a edades inapropiadas u otras circunstancias: administrar o repetir las dosis ausentes o inapropiadas, o realizar pruebas serológicas y, si son negativas, administrar las vacunas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 198

Prevención y control de la infección

Michael J. Chusid y Joan P. Moran

Los programas de prevención y control de la infección (PCI) desempeñan un papel importante en la medicina pediátrica. Para ser plenamente eficaces, los PCI requieren una infraestructura funcional que permita la colaboración con el sistema de salud pública, vacunaciones generalizadas y la utilización de técnicas apropiadas para evitar la transmisión de la infección en la población general y dentro de las instituciones sanitarias. El interés nacional en la prevención de las **infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS)** se manifiesta por los objetivos nacionales de seguridad de pacientes de la Joint Commission de 2017; 5 de 16 elementos se relacionan con la reducción y prevención de las IAAS. Organismos gubernamentales y compañías aseguradoras han reducido o eliminado el pago a instituciones por los gastos asociados con ciertas IAAS y se han establecido una gran cantidad de organizaciones nacionales para monitorizar y notificar las tasas de IAAS en los centros sanitarios.

Las IAAS o **infecciones nosocomiales** hacen referencia a infecciones contraídas durante la hospitalización o contraídas en otras instalaciones sanitarias, como residencias de ancianos o centros de atención quirúrgica ambulatoria. Se calcula que entre el 3 y el 5% de los niños que ingresan en hospitales contraen una IAAS; las tasas más altas se dan en los pacientes sometidos a procedimientos invasivos. También se pueden contraer infecciones en los servicios de urgencias, las consultas médicas, las guarderías y los entornos de asistencia de larga duración. Las **infecciones asociadas con dispositivos médicos** pueden producirse tanto en el domicilio como en el hospital. Es fundamental educar al personal que realiza atención sanitaria a domicilio, así como a las familias, para prevenir o minimizar las infecciones asociadas a aparatos médicos, ya que cada vez es mayor el número de niños enviados a su domicilio desde el hospital con catéteres intravenosos (i.v.) y otros dispositivos médicos.

La susceptibilidad a las IAAS incluye factores del huésped, procedimientos invasivos recientes, presencia de catéteres u otros aparatos, utilización de antibióticos, ambiente físico contaminado y exposición a otros pacientes, visitas o personal sanitario con infecciones contagiosas activas o colonizadas por microorganismos invasivos. Entre los factores del huésped que aumentan el riesgo de IAAS figuran alteraciones anatómicas (p. ej., senos dérmicos, fisura del paladar, uropatía obstructiva), piel anormal, disfunción orgánica, malnutrición y enfermedades subyacentes o comorbilidades. Los procedimientos invasivos pueden introducir patógenos potenciales al lesionar las defensas anatómicas normales de barrera del huésped. Los catéteres i.v. y de otro tipo proporcionan acceso directo a lugares anatómicos estériles a microorganismos en general mínimamente patogénicos, así como a superficies adherentes para la unión microbiana, y pueden desestructurar los patrones de un flujo de moco normalmente protector (p. ej., sondas nasotracheales y entradas a los senos). El empleo de antibióticos puede modificar la composición de la flora intestinal y favorecer la multiplicación y aparición de microorganismos invasivos toxicogénicos ya presentes en pequeñas cifras en el intestino, como *Clostridium difficile* y el género *Salmonella*.

La transmisión de microorganismos infecciosos se produce por diversas vías, aunque la más frecuente e importante es, con diferencia, a través de las **manos**. Los aparatos médicos, los juguetes y los muebles del hospital y la consulta pueden contaminarse con microbios y, por tanto, desempeñan el papel en la transmisión de posibles patógenos. Los teléfonos, los buscapersonas, los ratones de ordenador e incluso las corbatas se contaminan con facilidad. Estos objetos inanimados actúan como **fómites** de bacterias. Cada vez se reconoce más la importancia del ambiente que rodea a la atención médica en la adquisición de microorganismos como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), enterococos resistentes a vancomicina (ERV), bacilos gramnegativos multirresistentes (BGN-MR), *C. difficile* y virus respiratorio sincitial (VRS). Los termómetros y otros tipos de equipos que entran en contacto con las mucosas plantean riesgos especiales. Algunos microorganismos se propagan fácilmente por transmisión aérea, como el virus de la varicela, el virus del sarampión y *Mycobacterium tuberculosis*. Los alimentos pueden estar contaminados y se han relacionado con brotes hospitalarios de infección nosocomial. El ambiente físico hospitalario también

⁹<https://www.canada.ca/en/public-health/services/provincial-territorial-immunization-information/provincial-territorial-routine-vaccination-programs-infants-children.html>.

¹⁰http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary.

¹¹<https://www.niid.go.jp/niid/images/vaccine/schedule/2016/EN20161001.pdf>.

puede servir como factor de riesgo de infección, sobre todo en los pacientes inmunodeprimidos. El agua de lluvia o las fugas de las conducciones de agua se asocian con infecciones bacterianas y fúngicas; la nueva construcción o renovación, con infección fúngica vehiculada por el aire, y la contaminación del agua potable de un centro hospitalario, con infecciones nosocomiales bacterianas, fúngicas y micobacterianas atípicas. Los brotes extensos de infección se han asociado a la contaminación por micobacterias del equipo durante el proceso de fabricación.

Las causas frecuentes de IAAS en los niños son los virus estacionales, como rotavirus y virus respiratorios, los estafilococos y los bacilos gramnegativos. Los hongos y las bacterias multirresistentes son causas habituales de infección en niños inmunodeprimidos y en los que requieren cuidados intensivos y hospitalización prolongada. Los lugares frecuentes de infección son el aparato respiratorio, el aparato digestivo, el torrente circulatorio, la piel y las vías urinarias.

La liberalización de las políticas de visitas y las visitas de animales en hospitales han aumentado la probabilidad de adquisición de IAAS. El empleo de productos farmacéuticos contaminados como corticoides de depósito inyectables ha dado lugar a brotes de IAAS fúngicas fatales.

Las IAAS provocan una morbilidad importante y una mortalidad ocasional en los niños hospitalizados; las infecciones prolongan las estancias hospitalarias e incrementan los costes sanitarios. La **vigilancia** de la infección, el paso inicial para identificar tales infecciones y recomendar métodos de prevención, es responsabilidad de los **prevencionistas de infecciones**. Dentro de los hospitales, la tarea de la vigilancia suele ser responsabilidad de la **comisión para la prevención y el control de las infecciones**, un grupo multidisciplinar que recopila y analiza los datos de la vigilancia, establece directrices institucionales e investiga los brotes intrae institucionales. El presidente del comité es con frecuencia especialista en enfermedades infecciosas. La vigilancia en el contexto ambulatorio y los cuidados domiciliarios a menudo está menos definida. Los departamentos de salud locales, estatales y federales desempeñan papeles importantes en la identificación y el control de las epidemias, así como en la definición de la política de salud pública.

HIGIENE DE MANOS

La herramienta más importante en cualquier PCI es una buena higiene de manos. Aunque se presta mucha atención a los tipos de agentes de limpieza empleados, el aspecto más importante del lavado de manos es la *colocación de las mismas bajo el agua y el empleo de la fricción con o sin jabón*. Los estudios demuestran que una fricción de 15 segundos elimina la mayor parte de la flora superficial transitoria pero no altera la flora residente más profunda. Pueden utilizarse diversos geles de manos y limpiadores para frotar en lugar de lavarse las manos. Los productos de **higiene sin agua para las manos** aumentan la observancia de las normas y ahorran tiempo; actualmente, estos productos son los preferidos para la higiene habitual de las manos cuando estas no están visiblemente sucias. Son eficaces para destruir los microbios, pero no eliminan la suciedad ni los restos. No obstante, son ineficaces frente a microorganismos no recubiertos, como los norovirus y las esporas de *C. difficile*, por lo que se requiere el uso de otros productos de limpieza durante los brotes hospitalarios por *C. difficile*. Las manos deben lavarse antes y después de cada encuentro con un paciente. En estudios sobre la observancia del lavado de manos en el hospital, los médicos suelen ser el grupo estudiado menos cumplidor, y los programas de observancia deben prestar una atención especial a este grupo de cuidadores.

PRECAUCIONES ESTÁNDAR

Las precauciones estándar, antiguamente conocidas como *precauciones universales*, tratan de proteger a los profesionales sanitarios de patógenos y deben utilizarse cuando haya un contacto directo con los pacientes. Los pacientes infectados a menudo son contagiosos antes de que aparezcan los síntomas de la enfermedad. Los pacientes infectados asintomáticos pueden transmitir agentes infecciosos. Las precauciones estándar comprenden el empleo de tantas barreras (guantes, batas, mascarillas, gafas y protectores faciales) como sean necesarias para evitar la transmisión de microbios asociados al contacto con sangre y fluidos corporales (tabla 198.1).

AISLAMIENTO

El aislamiento de los pacientes infectados por patógenos transmisibles disminuye el riesgo de transmisión nosocomial de los microorganismos al personal y otros pacientes. El tipo de aislamiento específico depende del microorganismo infeccioso y de la vía de transmisión potencial. La **transmisión por contacto** es la forma más frecuente y supone el contacto directo con el paciente o el contacto con un objeto intermedio contaminado. El **aislamiento del contacto** requiere el empleo de batas y guantes cuando se esté en contacto con el paciente o en las cercanías inmediatas. La **trans-**

misión por gotitas supone la proyección de grandes partículas infecciosas a una corta distancia (<1 metro) a través del aire y que se depositan sobre las mucosas o la piel de otra persona. El **aislamiento de gotitas** requiere el empleo de guantes y batas, así como de mascarillas y protectores oculares, cuando se está a 1-2 metros del paciente. La **transmisión por el aire** se produce por disseminación de núcleos góticos evaporados ($\leq 5 \mu\text{m}$) o partículas de polvo portadoras del microorganismo infeccioso. El **aislamiento de la infección transmitida por el aire (ITA)** requiere el empleo de mascarillas y de sistemas de manejo de aire con presión negativa para prevenir la disseminación del agente infeccioso. En el caso de tuberculosis pulmonar activa en niños mayores y adultos, síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) o gripe aviar se recomienda el empleo de mascarillas de alta densidad especiales (N95) o sistemas de respiración independientes, como los respiradores purificadores del aire eléctricos (PAPR) y los respiradores purificadores del aire controlados (CAPR). Se utilizan sistemas de manejo de aire de presión positiva filtrado por HEPA en algunas instituciones para alojar a pacientes con inmunodepresión grave, y sistemas de presión negativa para la asistencia de pacientes con infecciones respiratorias muy contagiosas, como el virus Ébola.

Las precauciones estándar están indicadas en todos los pacientes y son adecuadas tanto para el consultorio como para el hospital. Además, en los pacientes hospitalizados están indicadas las **precauciones basadas en el tipo de transmisión** para determinadas enfermedades (tabla 198.2). Para el aislamiento de contactos y de gotitas son preferibles, aunque no imprescindibles, las habitaciones individuales. Es aceptable agrupar a los niños infectados con el mismo patógeno, pero debe confirmarse el diagnóstico etiológico por métodos de laboratorio antes de exponer entre sí a los niños infectados. Las precauciones basadas en la transmisión se mantienen durante todo el tiempo que se considere contagioso al paciente.

No está bien estudiado el empleo de técnicas de aislamiento en el entorno ambulatorio. Cada consultorio debe establecer protocolos para asegurar el uso de métodos adecuados de limpieza, desinfección y esterilización. Muchos consultorios y clínicas tienen salas de espera independientes para niños sanos y enfermos. Es fundamental la **clasificación** de los pacientes a la entrada para asegurarse de que no hay niños o adultos contagiosos en las salas de espera. Se han descrito brotes de sarampión y varicela en pacientes que permanecieron en salas de espera donde el flujo de aire de las salas de exploración penetra en la sala de espera. La limpieza del ambiente es importante, sobre todo en áreas de alto contacto. Los juguetes y objetos compartidos por los pacientes deben limpiarse cada vez que se utilizan; si es posible, se deben utilizar juguetes desechables. Los juguetes contaminados con sangre o líquidos orgánicos deben ser esterilizados en autoclave o desechados.

MEDIDAS ADICIONALES

Otras medidas de prevención comprenden una técnica aseptica, cuidados de los catéteres, uso prudente de antibióticos mediante el uso de una **política de antibióticos** eficaz, aislamiento de pacientes contagiosos, limpieza periódica del entorno, desinfección y esterilización de los aparatos médicos, notificación de las infecciones, manipulación segura de agujas y otros instrumentos cortantes, y creación de servicios de salud laboral. Debe emplearse una técnica estéril en todas las intervenciones invasivas, lo cual es especialmente importante durante la colocación y manipulación de catéteres. El empleo de técnicas de barrera en el momento de la colocación de un catéter i.v. ha reducido a la mitad la tasa de infecciones del torrente circulatorio relacionadas con catéteres. El empleo apropiado de los catéteres también supone limitar en lo posible su duración, limpiar los sistemas conectores de los catéteres siempre que se acceda a ellos, y retirarlos cuando dejan de ser necesarios.

PROFILAXIS QUIRÚRGICA

La profilaxis quirúrgica es adecuada cuando existe un alto riesgo de infección postoperatoria o cuando las consecuencias de la infección son catastróficas. La elección del antibiótico depende del lugar y del tipo de cirugía. Una clasificación útil de las intervenciones quirúrgicas basada en estos riesgos identifica cuatro grupos: heridas limpias, heridas limpias contaminadas, heridas contaminadas y heridas sucias e infectadas (tabla 198.3). El American College of Surgeons, la Surgical Infection Society y la American Academy of Pediatrics han elaborado recomendaciones clínicas sobre la profilaxis con antibióticos.

Las **heridas limpias** son heridas quirúrgicas no infectadas en las que no se observa inflamación en el sitio de la operación y no hay entrada en los aparatos respiratorio, digestivo y urinario ni en la orofaringe. Estas heridas son con frecuencia consecuencia de procedimientos programados en los que se realiza una sutura primaria o se emplea drenaje cerrado. Las heridas

Tabla 198.1

Recomendaciones para la aplicación de las precauciones estándar para el cuidado de todos los pacientes en todas las instalaciones sanitarias

COMPONENTE	RECOMENDACIONES
Higiene de manos	Antes y después de cada contacto con el paciente, con independencia del empleo de guantes Tras tocar sangre, fluidos corporales, secreciones, excreciones o elementos contaminados, inmediatamente tras retirar los guantes; entre contactos con pacientes Se prefieren las fricciones manuales de antisépticos con alcohol excepto cuando las manos están visiblemente manchadas con sangre u otros materiales proteináceos o si es posible que haya habido exposición a esporas (p. ej., <i>Clostridium difficile</i> , <i>Bacillus anthracis</i>) o a virus no recubiertos (norovirus); en dichos casos se necesita agua y jabón
EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL (EPP)	
Guantes	Para tocar sangre, fluidos corporales, secreciones, excreciones o elementos contaminados; para tocar mucosas y piel no intacta
Bata	Emplear higiene de manos antes y después del empleo de guantes
Mascarilla, protección ocular (gafas), mascarilla facial	Durante procedimientos y actividades de cuidado del paciente cuando se anticipa el contacto con ropas o piel expuesta con sangre o fluidos corporales, secreciones y excreciones Durante procedimientos y actividades de cuidado del paciente con probabilidad de generar salpicaduras o emulsiones de sangre, fluidos corporales o secreciones, especialmente succión e intubación endotraqueal, para proteger al personal sanitario Para la protección del paciente, uso de mascarilla por parte del personal que inserta la aguja de anestesia epidural o que realiza mielogramas cuando es probable que se produzca una exposición prolongada del punto de inserción
Material usado en la asistencia a los pacientes	Manejarlo de tal manera que se evite la transferencia de microorganismos tanto al entorno como a otras personas Utilizar guantes si hay contaminación visible Llevar a cabo higiene de manos
AMBIENTE	
Control ambiental	Desarrollar procedimientos de cuidado habitual, limpieza y desinfección de superficies ambientales, especialmente superficies tocadas frecuentemente en las zonas de cuidado de pacientes
Textiles (ropa de cama) y ropa sucia	Manejarlos de tal manera que se evite la transferencia de microorganismos tanto al entorno como a otras personas
CUIDADO DE PACIENTES	
Procedimientos de inyección (uso de agujas y de otros objetos punzantes)	No volver a tapar, doblar, romper o manipular agujas usadas; si es necesario volver a tapar, emplear una técnica de una sola mano Emplear dispositivos de seguridad libres de agujas; colocar las agujas usadas en contenedores resistentes a pinchazos Utilice agujas y jeringuillas estériles, de un uso y desecharables para cada inyección Preferentemente medicación con viales de una dosis cuando se administre a más de un paciente Utilizar boquilla, bolsas de reanimación y otros aparatos de ventilación para prevenir el contacto con la boca y las secreciones orales
Reanimación del paciente	Priorizar habitaciones individuales si el paciente tiene un mayor riesgo de transmisión, probabilidad de contaminar el ambiente, no mantiene una higiene apropiada o tiene un mayor riesgo de contraer una infección o de desarrollar complicaciones graves después de la infección
Emplazamiento del paciente	Enseñar a las personas sintomáticas a cubrir la boca/nariz cuando estornuden o tosan y a utilizar pañuelos y desecharlos en un recipiente que no se toque Emplear higiene de manos después de haberse manchado las manos con secreciones respiratorias Utilizar mascarilla quirúrgica si se tolera o mantener una distancia física (>1 metro si es posible)
Higiene respiratoria/protocolo de tos (contención de la fuente de secreciones respiratorias en pacientes sintomáticos) comenzando en el punto inicial del encuentro, como el área de clasificación o recepción en un servicio de urgencias o en las consultas médicas	

Adaptada de Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al, editors: *Red Book 2018-2021: Report of the Committee on Infectious Diseases*, ed 31, Elk Grove Village, IL, 2018, American Academy of Pediatrics, pp 148-150.

quirúrgicas por incisión tras un traumatismo no penetrante se engloban en este grupo. En las heridas limpias *no se recomienda* profilaxis antibiótica, excepto en los pacientes con alto riesgo de infección y en circunstancias en las que las consecuencias de la infección podrían ser potencialmente mortales, como implante de un cuerpo extraño como una prótesis valvular cardiaca o derivación del líquido cefalorraquídeo, cirugía a corazón abierto para reparación de defectos estructurales y cirugía en pacientes inmunodeprimidos y niños pequeños.

Las **heridas limpias contaminadas** son heridas quirúrgicas en las que se penetra en los aparatos respiratorio, digestivo o genitourinario bajo condiciones controladas y que no presentan una contaminación preoperatoria inusual. Estas heridas se realizan en las intervenciones que afectan a la vía biliar, el apéndice, la vagina y la orofaringe, en las que no existen signos de infección ni se produce una alteración importante de la técnica, así como en cirugía de urgencia con intervenciones por lo demás limpias. En las

intervenciones limpias pero potencialmente contaminadas, el riesgo de contaminación es variable. Las recomendaciones para los pacientes pediátricos derivadas de datos obtenidos en adultos aconsejan realizar profilaxis en las intervenciones efectuadas en pacientes con ictericia obstructiva, en determinadas operaciones del aparato digestivo y en cirugía o instrumentalización del aparato urinario en presencia de bacteriuria o uropatía obstructiva.

Las **heridas contaminadas** comprenden heridas abiertas, recientes y accidentales, negligencias importantes en una técnica quirúrgica por lo demás aséptica, derrame macroscópico procedente del aparato digestivo, traumatismo penetrante de menos de 4 horas de evolución e incisiones en las que se encuentra una inflamación aguda no purulenta.

Las **heridas sucias e infectadas** comprenden heridas penetrantes de más de 4 horas antes de la intervención, heridas con tejido desvitalizado retenido y heridas en las que es evidente la infección o en las que se han perforado vísceras. En las heridas contaminadas y sucias o infectadas está indicado el

Tabla 198.2

Síndromes clínicos con indicaciones empíricas de aislamiento basadas en la transmisión además de las precauciones estándar a la espera del diagnóstico*

SÍNDROME CLÍNICO O TRASTORNO†	POSIBLES PATÓGENOS‡	PRECAUCIONES EMPÍRICAS (INCLUYE SIEMPRE PRECAUCIONES ESTÁNDAR)
DIARREA	Patógenos entéricos§ <i>Neisseria meningitidis</i>	Precauciones de contacto (niños y adultos) Precauciones de gotitas durante las primeras 24 h de tratamiento antimicrobiano; mascarilla y protección facial para intubación
Meningitis	Enterovirus <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Precauciones de contacto en lactantes y niños Precauciones de transmisión aérea si infiltrado pulmonar Precauciones de transmisión aérea más precauciones de contacto si hay drenaje de líquido orgánico potencialmente infeccioso
ERUPCIONES O EXANTEMAS GENERALIZADOS DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA	<i>N. meningitidis</i>	Precauciones de gotitas durante las primeras 24 h de tratamiento antimicrobiano
Petequial o equimótico con fiebre (general)	Virus de Ébola, Lassa, Marburg	Precauciones de gotitas más precauciones de contacto, con protección facial/ocular, recalculando las medidas de seguridad frente a los objetos punzicortantes y las precauciones de barrera cuando sea probable la exposición a la sangre. Utilizar protección respiratoria N95 o superior cuando se realice un procedimiento generador de aerosoles
Si historia positiva de viaje a área con brote activo de FHV en los 10 días previos al comienzo de la fiebre		Precauciones de transmisión aérea más precauciones de contacto
Vesicular	Virus de la varicela-zóster, herpes simplex, viruela, vaccinia Virus vaccinia	Precauciones de contacto solo si hay probabilidad de herpes simplex, zóster localizado o en un huésped inmunocompetente o virus vaccinia
Maculopapular con tos, coriza y fiebre	Virus de la rubéola (sarampión)	Precauciones de transmisión aérea
INFECCIONES RESPIRATORIAS	<i>M. tuberculosis</i> , virus respiratorios, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> (SASM o SARM)	Precauciones de transmisión aérea más precauciones de contacto
Tos/fiebre/infiltrado pulmonar en lóbulo superior en un paciente no infectado por el VIH o en un paciente con riesgo bajo de infección por el VIH	<i>M. tuberculosis</i> , virus respiratorios, <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> (SASM o SARM)	Precauciones de transmisión aérea más precauciones de contacto. Emplear protección ocular/facial si se anticipa un procedimiento generador de aerosoles o contacto con secreciones respiratorias
Tos/fiebre/infiltrado pulmonar en cualquier localización pulmonar en un paciente infectado por VIH o en un paciente con riesgo alto de infección por VIH		Si es improbable la tuberculosis y no se dispone de HAIA o respiradores, emplear precauciones de gotitas en lugar de las precauciones de transmisión aérea La tuberculosis es más probable en los pacientes infectados por el VIH que en los no infectados
Tos/fiebre/infiltrado pulmonar en cualquier localización pulmonar en un paciente con historia de viaje reciente (10-21 días) a países con brotes activos de SARM, gripe aviar	<i>M. tuberculosis</i> , virus del síndrome respiratorio agudo grave (SRAG-CoV), gripe aviar	Precauciones de transmisión aérea más precauciones de contacto más protección ocular
Infecciones respiratorias, sobre todo bronquiolitis y neumonía, en lactantes y niños de corta edad	Virus respiratorio sincitial, virus paragripal, adenovirus, virus de la gripe, metaneumovirus humano	Si SRAG y tuberculosis improbables, emplear precauciones de gotitas en lugar de precauciones de transmisión aérea
INFECCIÓN CUTÁNEA O DE HERIDAS		Precauciones de contacto más precauciones de gotitas; se pueden suspender las precauciones de gotitas cuando se haya descartado adenovirus y la gripe
Absceso o herida que drena y que no puede cubrirse	<i>S. aureus</i> (SASM o SARM), estreptococo del grupo A	Precauciones de contacto Añadir precauciones de gotitas durante las primeras 24 h de tratamiento antimicrobiano adecuado en caso de sospecha de enfermedad invasiva por estreptococo del grupo A

*Los profesionales del control de la infección deben modificar o adaptar esta tabla de acuerdo a las condiciones locales. Para asegurarse de que siempre se cumplen las precauciones empíricas adecuadas, los hospitales han de tener sistemas para evaluar a los pacientes de modo rutinario de acuerdo a estos criterios como parte de la atención médica previa al ingreso y en el ingreso.

†Los pacientes con los síndromes o afecciones recogidos en la tabla pueden presentar signos o síntomas atípicos (p. ej., los neonatos y adultos con tos ferina pueden no tener tos paroxística o intensa). El índice de sospecha del clínico debe guiarse por la prevalencia de las afecciones específicas en la comunidad, así como por el juicio clínico.

‡No se pretende que los microorganismos que figuran en la lista representen los diagnósticos completos, o incluso más probables, sino más bien los posibles agentes causales que requieren precauciones adicionales a las precauciones estándar hasta que puedan descartarse.

§Estos patógenos incluyen *Escherichia coli* O157:H7 enterohemorrágico, género *Shigella*, virus de la hepatitis A, norovirus, rotavirus, *Clostridium difficile*. FHV, fiebre hemorrágica viral; HAIA, habitaciones de aislamiento de la infección por transmisión aérea; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; SASM, *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention website, http://www.cdc.gov/hicpac/2007ip/2007ip_table2.html.

tratamiento antibiótico y puede ser necesario mantenerlo durante varios días. En estos pacientes, el tratamiento antibiótico se considera más terapéutico que verdaderamente profiláctico.

Los antibióticos profilácticos deben administrarse preferiblemente por vía i.v. una hora antes de la incisión de la piel con la intención de tener en ese momento concentraciones séricas máximas del fármaco presentes en sangre

y tejidos. Deben mantenerse unas concentraciones plasmáticas y tisulares adecuadas de los antibióticos hasta que se cierre la incisión. Puede requerirse una dosificación antibiótica intraoperatoria si se prolonga la intervención quirúrgica y/o el antibiótico que se está utilizando tiene una corta semivida intravascular. No se recomienda la continuación de la terapia profiláctica después del procedimiento. En casos de cirugía contaminada se continúa con

Tabla 198.3 Procedimientos quirúrgicos habituales en los que se recomienda profilaxis antibiótica perioperatoria

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO	PATÓGENOS PROBABLES	FÁRMACOS RECOMENDADOS	ALTERNATIVA NO β-LACTÁMICO
HERIDAS LIMPIAS			
Cirugía cardiaca (p. ej., cirugía a corazón abierto)	Flora cutánea, bacilos gramnegativos entéricos	Cefazolina o cefuroxima	Clindamicina o vancomicina
Cirugía vascular			
Neurocirugía			
Cirugía ortopédica (p. ej., artroplastia de sustitución)			
HERIDAS LIMPIAS CONTAMINADAS			
Cirugía de cabeza y cuello que penetra en la cavidad bucal o la faringe	Flora cutánea, anaerobios bucales, estreptococos bucales	Cefazolina + metronidazol, ampicilina-sulbactam	Clindamicina
Cirugía digestiva y genitourinaria	Bacilos gramnegativos entéricos, anaerobios, cocos gramospositivos	Cefazolina + metronidazol, cefotetán o piperacilina-sulbactam Si está afectado el colon, considerar la reducción bacteriana con neomicina o eritromicina por vía oral	Clindamicina
HERIDAS CONTAMINADAS			
Heridas traumáticas (p. ej., fracturas múltiples)	Flora cutánea	Cefazolina	Clindamicina, vancomicina
HERIDAS SUCIAS			
Apendicectomía, heridas abdominales con penetración, cirugía colorrectal	Bacilos gramnegativos entéricos, anaerobios, cocos gramospositivos	Cefazolina + metronidazol, cefoxitina, cefotetán o ampicilina-sulbactam	Clindamicina + aminoglucósido

Adaptada de Bratzler DW, Dellinger PD, Olsen KM, et al: Clinical practice guidelines from antimicrobial prophylaxis in surgery, Am J Health Syst Pharm 70:195-283, 2013.

el tratamiento antibiótico de la infección en el lugar quirúrgico. Los fármacos administrados en el postoperatorio como profilaxis no reducen la tasa de infección. En los pacientes sometidos a intervenciones en el colon se pueden usar antibióticos adicionales por vía oral y también se deben administrar el día anterior a la cirugía.

La selección de la pauta antibiótica para la profilaxis se basa en la intervención, los microorganismos contaminantes esperados y el antibiótico. Debido a la extensa gama de antibióticos disponibles actualmente, muchos regímenes son aceptables (v. tabla 198.2).

SALUD LABORAL

La salud laboral es importante en el control de la infección hospitalaria porque los trabajadores tienen riesgo de contraer infecciones a partir de los pacientes y los trabajadores infectados suponen un riesgo para los pacientes. Este riesgo se reduce al mínimo utilizando las precauciones estándar y la higiene de manos antes y después de cualquier contacto con pacientes. Dentro de los hospitales, los servicios de salud laboral o los departamentos de salud y seguridad laboral gestionan las cuestiones relacionadas con la salud de los trabajadores. Se deben efectuar pruebas de detección selectiva de enfermedades infecciosas en los nuevos trabajadores. Es necesario anotar sus antecedentes vacunales y se les deben ofrecer las vacunas necesarias.

Todos los profesionales sanitarios (médicos o no médicos, retribuidos o voluntarios, a tiempo completo o parcial, estudiantes o no estudiantes, con o sin responsabilidad en la atención de los pacientes) que trabajan en instalaciones que proporcionan asistencia sanitaria a los pacientes (ingresados o ambulatorios, públicos o privados) deben estar inmunizados frente al **sarampión**, la **rubéola** y la **varicela**. Todos los trabajadores que puedan estar expuestos a sangre o fluidos corporales deben estar vacunados contra la **hepatitis B**. En las instituciones pediátricas, se debe instar a los trabajadores con contacto con pacientes a que reciban la vacuna de **refuerzo de la tos ferina**. Se recomienda enfáticamente la vacunación anual contra la **gripe** de todos los profesionales sanitarios, y las instituciones están siendo clasificadas por grados de modo público en relación con las tasas de inmunización de los empleados como medida de la calidad de la atención médica. Muchos centros sanitarios obligan en la actualidad a vacunarse contra la gripe a los trabajadores a menos que existan razones médicas legítimas para no vacunarse. Este programa disminuye la enfermedad y el absentismo de la plantilla durante la temporada de gripe y reduce las IAAS. Deben fomentarse las vacunaciones y, dentro de lo posible, deben ser gratuitas para favorecer el cumplimiento. Todos los profesionales sanitarios cuyas tareas impliquen contacto cara a cara con pacientes con **tuberculosis** confirmada o sos-

pechada (incluyendo los transportistas), deben incluirse en un programa de vigilancia de tuberculosis en el momento de su contratación y pueden requerir nuevos análisis periódicamente si se determina que el lugar de trabajo es un ambiente de alta prevalencia de tuberculosis.

Todos los consultorios y hospitales deben cumplir las reglas elaboradas por la U.S. Occupational Safety and Health Administration (OSHA) y contar con directrices escritas sobre la exclusión del personal infectado. Se debe alentar a los trabajadores a que no vayan a trabajar si están enfermos. Se deben llevar a cabo sesiones educativas periódicas para asegurar que toda la plantilla conoce los métodos de PCI y que se adhiere a las directrices de control.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 199

Cuidados infantiles y enfermedades transmisibles

Ana M. Vaughan y Susan E. Coffin

Más de 20 millones de niños menores de 5 años de edad acuden a centros de cuidado infantil. Estos centros incluyen programas a jornada parcial o completa en guarderías o centros preescolares y programas de jornada completa en centros autorizados o en hogares particulares. Independientemente de la edad de inicio, los niños que acuden a este tipo de servicios son más propensos a contraer infecciones, principalmente por la exposición a grupos numerosos de niños.

Los centros de cuidado infantil pueden clasificarse según el número de niños inscritos, su edad, su estado de salud y el tipo de centro. Tal como se definen en Estados Unidos, los **centros de cuidado infantil** pueden ser

guarderías, centros familiares pequeños y grandes para el cuidado de niños y centros para niños enfermos o con necesidades especiales. Los centros están autorizados y regulados por los gobiernos de los estados y habitualmente atienden a un número de niños superior a los cuidados en sus domicilios. Por otro lado, los **centros familiares de cuidado infantil** pueden ser pequeños (1-6 niños) o grandes (7-12 niños), pueden ser para todo el día o parte de él y pueden prestar atención diaria regular o estar diseñados para uso esporádico. Generalmente no están autorizados o registrados, dependiendo de los requisitos estatales.

A pesar de que la mayoría de los niños que acuden a centros de cuidado infantil lo hacen en hogares de cuidados infantiles, la mayor parte de los estudios sobre enfermedades infecciosas en lactantes y niños que comienzan a andar se han realizado en guarderías. Prácticamente cualquier microorganismo tiene la posibilidad de propagarse y producir enfermedad en el entorno de una guardería. Los estudios epidemiológicos han constatado que los niños de guarderías presentan de 2 a 18 veces más probabilidades de contraer una serie de enfermedades que los que no acuden a un centro de este tipo (tabla 199.1). Los niños que asisten a guarderías tienen más riesgo de recibir más tratamientos antibióticos durante períodos más prolongados y de contraer microorganismos resistentes a los mismos. La transmisión de los agentes infecciosos en grupo depende de la edad y el estado inmunitario de los niños, la estación del año, los hábitos higiénicos, el hacinamiento y las características ambientales de los centros. Las características del patógeno, como su infecciosidad, capacidad de sobrevivir en el ambiente y virulencia,

también influyen en la transmisión en los centros de cuidados infantiles. Las tasas de infección, la duración de la enfermedad y el riesgo de hospitalización tienden a disminuir en los niños de guarderías tras los 6 primeros meses de asistencia y después de los 3 años de edad decrecen hasta las cifras observadas en los niños que permanecen en casa. Los cuidadores también tienen un mayor riesgo de contraer y transmitir enfermedades infecciosas, especialmente en el primer año de trabajo con niños en este tipo de instalaciones.

EPIDEMIOLOGÍA

Las **infecciones respiratorias** y la **gastroenteritis** son las enfermedades más frecuentes relacionadas con tales centros. Estas infecciones afectan a los niños y a los contactos domésticos, así como al personal de los centros, y pueden extenderse a la comunidad. La gravedad de la enfermedad causada por un determinado patógeno respiratorio o entérico depende del estado de salud previo, el inóculo y las exposiciones previas al patógeno, ya sea mediante infección o vacunación. En centros de cuidado infantil rara vez se ha documentado la transmisión del virus de la hepatitis B (VHB). No se ha descrito la transmisión del virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la hepatitis D (VHD) o del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en entornos de cuidados infantiles. Algunos microorganismos, como el citomegalovirus (CMV) y el parvovirus B19, pueden tener consecuencias graves para el feto y en personas inmunodeprimidas. Como muchos trabajadores en centros de cuidados infantiles son mujeres en edad fértil, se les debe alentar a hablar de los posibles riesgos con su médico si se quedan embarazadas. Las infecciones e infestaciones cutáneas y capilares se contraen por contacto con la lencería del hogar o la ropa contaminada o por un contacto personal estrecho, que es inevitable en entornos de cuidados infantiles.

INFECCIONES RESPIRATORIAS

Las infecciones respiratorias suponen la mayoría de las enfermedades relacionadas con los centros de cuidado infantil. Los niños menores de 2 años que acuden a estos centros presentan más infecciones respiratorias de vías superiores e inferiores que los de la misma edad que no van a estos centros. Los microorganismos responsables de estas enfermedades son similares a los que circulan en la comunidad y entre ellos figuran el virus respiratorio sincitial (VRS), los virus paragripales, los virus de la gripe, los metaneumovirus humanos, los adenovirus, los rinovirus, los coronavírus, el parvovirus B19 y *Streptococcus pneumoniae*.

Las infecciones de las vías respiratorias superiores, entre ellas la **otitis media**, se encuentran entre las manifestaciones más frecuentes de estas infecciones. El riesgo de otitis media es 2-3 veces mayor en los niños que acuden a guarderías que en los que son cuidados en sus casas. La otitis media es responsable de la mayor parte del consumo de antibióticos en niños de 2-3 años en guarderías. Estos niños tienen también un mayor riesgo de otitis media recurrente, lo que aumenta aún más el uso de antibióticos en esta población. Se ha demostrado una reducción tanto de la otitis media como del uso de antibióticos por la aplicación de la vacunación contra el neumococo. Aunque los niños atendidos en estos centros adquieren de forma más precoz el estado de portador faríngeo de estreptococo del grupo A, son infrecuentes los brotes epidémicos de este microorganismo. La vacunación **antigripal** de los lactantes pequeños reduce la infección gripe y las secuelas secundarias tanto en el niño como en los adultos que le atienden, y tanto en su hogar como en los entornos de cuidados infantiles. Después de la adopción de la vacuna acelular contra la tos ferina, los incrementos en los agregados de casos y los brotes de infecciones producidas por *Bordetella pertussis* han llevado a la detección de una inmunidad poco duradera, de manera que los niños mayores y los adultos sirven como reservorios de la infección.

La transmisión de estos microorganismos habitualmente se produce por contacto directo o indirecto con las gotitas respiratorias de un niño infectado. En los entornos de cuidados infantiles es frecuente que se contaminen las superficies cuando los niños se llevan los juguetes a la boca, babean, y tosen o estornudan. Además, algunos patógenos respiratorios extienden mediante gotitas grandes que habitualmente pueden recorrer 1-2 m. Sin embargo, el contacto íntimo entre niños es una parte habitual del juego y de los cuidados de los niños pequeños, y facilita la transmisión. Las superficies más habituales desde las que se diseminan las gotitas transportadas por el aire son las manos, por lo que la forma más eficaz de controlar la infección en el entorno de cuidados infantiles es un buen lavado de manos.

INFECCIONES DEL TUBO DIGESTIVO

La **diarrea** infecciosa aguda es 2-3 veces más frecuente en los niños que acuden a centros de cuidado infantil que en los atendidos en sus casas. Los brotes

Tabla 199.1 Enfermedades infecciosas en el contexto de los cuidados infantiles

ENFERMEDAD	MAYOR INCIDENCIA CON LOS CUIDADOS INFANTILES
INFECCIONES RESPIRATORIAS	
Otitis media	Sí
Sinusitis	Probablemente
Faringitis	Probablemente
Neumonía	Sí
INFECCIONES DEL TUBO DIGESTIVO	
Diarrea (rotavirus, calicivirus, astrovirus, adenovirus entéricos, <i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Shigella</i> , <i>Escherichia coli</i> O157:H7 y <i>Clostridium difficile</i>)	Sí
Hepatitis A	Sí
ENFERMEDADES CUTÁNEAS	
Impétigo	Probablemente
Sarna	Probablemente
Pediculosis	Probablemente
Tiña (dermatofitosis)	Probablemente
INFECCIONES BACTERIANAS INVASIVAS	
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	No*
<i>Neisseria meningitidis</i>	Probablemente
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sí
MENINGITIS ASÉPTICA	
Enterovirus	Probablemente
INFECCIONES POR HERPESVIRUS	
Citomegalovirus	Sí
Virus de la varicela-zóster	Sí
Virus del herpes simple	Probablemente
INFECCIONES TRANSMITIDAS POR LA SANGRE	
Hepatitis B	Algunos casos notificados
VIH	No hay casos notificados
Hepatitis C	No hay casos notificados
ENFERMEDADES PREVENIBLES POR LAS VACUNAS	
Sarampión, parotiditis, rubéola, difteria, tos ferina, tétanos	No establecido
Poliomielitis	No
<i>H. influenzae</i> tipo b	No*
Varicela	Sí
Rotavirus	Sí

*No en la era posvacunal; sí en la era prevacunal.

de diarrea son habituales en estos centros y generalmente están producidos por virus entéricos, como calicivirus, adenovirus entéricos y astrovirus, o por parásitos intestinales, como *Giardia lamblia* o *Cryptosporidium*. Se ha observado una reducción intensa y mantenida de la incidencia de la infección por rotavirus desde la introducción del programa de vacunación contra rotavirus en 2006, y es probable que esta tendencia también se refleje en la población que asiste a cuidados infantiles. Los **enteropatógenos** bacterianos, como *Shigella* y *Escherichia coli* O157:H7 y, menos a menudo, *Campylobacter*, *Clostridium difficile* y *Bacillus cereus* también han provocado epidemias de diarrea en centros de cuidado infantil. En raras ocasiones han aparecido brotes de diarrea por *Salmonella* en estos centros, ya que la diseminación persona a persona es infrecuente en el caso de este microorganismo. La hepatitis A en niños que acuden a guarderías ha originado epidemias extensas en la comunidad.

La **hepatitis A** suele ser leve o asintomática en los niños pequeños y se diagnostica cuando la enfermedad se manifiesta en niños mayores o adultos. Los enteropatógenos y el VHA se transmiten en las guarderías por vía fecal-oral y también se pueden transmitir por alimentos o agua contaminados. Los niños portadores de pañales constituyen una fuente de riesgo para la diseminación de infecciones del tracto gastrointestinal a través de la vía fecal-oral. Por tanto, las infecciones entéricas y la infección por el VHA son más habituales en los centros donde se atienden niños que no controlan los esfínteres y donde no existen unas prácticas higiénicas adecuadas. Los enteropatógenos más frecuentes, como rotavirus y *G. lamblia*, se caracterizan por inóculos infecciosos bajos y tasas altas de excreción asintomática entre los niños que acuden a centros de cuidados infantiles, características que facilitan la transmisión y los brotes.

ENFERMEDADES CUTÁNEAS

Las infecciones o infestaciones cutáneas que se detectan con más frecuencia en los niños de centros de cuidado infantil son el impétigo producido por *Staphylococcus aureus* o estreptococos del grupo A, la pediculosis, la sarna, la tiña de la cabeza, la tiña corporal y el molusco. Muchas de estas enfermedades se diseminan por contacto con lencería del hogar, ropa, cepillos o sombreros infectados y a través del contacto personal directo. Estos casos afectan sobre todo a niños >2 años de edad. Se desconoce la magnitud de estas infecciones e infestaciones en los niños que acuden a centros de cuidado infantil.

El **parvovirus B19**, que causa el eritema infeccioso (quinta enfermedad), se propaga por vía respiratoria y se ha asociado a brotes en centros de cuidados infantiles. El eritema es una manifestación sistémica y, una vez que aparece, el niño deja de ser contagioso (v. cap. 278). Al igual que en el caso del CMV, las embarazadas y los huéspedes inmunodeprimidos son quienes presentan un mayor riesgo para su salud, debido a los respectivos riesgos de pérdida fetal y crisis aplásicas.

MICROORGANISMOS INVASIVOS

Antes de la vacunación universal, la enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b era más frecuente en los niños que acudían a centros de cuidado infantil que en los que recibían cuidados domiciliarios. Aunque la mayor incidencia de infección invasiva por *H. influenzae* en la población pediátrica sigue dándose en niños menores de 5 años, en la actualidad la enfermedad se debe sobre todo a *H. influenzae* no tipificable; en Estados Unidos no se han descrito brotes de *H. influenzae* tipo b o no tipificable en niños mayores de 5 años.

Los datos sugieren que el riesgo de enfermedad primaria por *Neisseria meningitidis* es mayor en los niños que acuden a centros de cuidado infantil que en los que permanecen en sus casas. La asistencia a estos centros se asocia también al estado de portador nasal de *S. pneumoniae* resistente a penicilina y enfermedad neumocócica invasiva, especialmente en los niños con antecedentes de otitis media recurrente y uso de antibióticos. Se ha descrito la diseminación secundaria de *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, lo que indica la posibilidad de aparición de brotes en este contexto. El empleo rutinario de la vacuna meningocócica conjugada ha disminuido la incidencia de la enfermedad invasiva y ha reducido el estado de portador de los serotipos de *S. pneumoniae* que contiene la vacuna tanto en el niño vacunado como en sus hermanos. En un futuro próximo se prevé el uso universal de la vacuna meningocócica conjugada en niños <2 años, lo que alterará la epidemiología de la enfermedad meningocócica en este grupo de edad. Se han descrito epidemias de meningitis aséptica en niños de centros de cuidados infantiles, sus padres y sus profesores.

HERPESVIRIDAE

Hasta el 70% de los niños con pañales que se infectan con el CMV eliminan el virus por la orina y la saliva durante períodos prolongados. Los

niños infectados por CMV a menudo transmiten el virus a otros niños con los que tienen contacto, así como al 8-20% de sus cuidadores y madres al año. La transmisión tiene lugar por el contacto con saliva u orina infectadas. La abrumadora mayoría de las infecciones por CMV, tanto primarias como reactivaciones, en niños sanos produce la diseminación asintomática de este microorganismo; en cualquier caso, esto puede provocar un riesgo sanitario en cuidadoras embarazadas sin infecciones previas o en personas inmunodeprimidas. Todavía no hay ninguna vacuna autorizada contra el CMV, pero se está investigando, y ensayos recientes muestran la tolerabilidad y la inmunogenicidad de candidatos a vacunas contra el CMV (v. cap. 282).

La **varicela** se ha transmitido frecuentemente en los centros de cuidado infantil, pero la vacunación sistemática contra este virus ha reducido este riesgo. Los niños vacunados que se infectan con varicela suelen presentar síntomas y signos atípicos y leves, lo que puede provocar una detección tardía y facilitar su diseminación a contactos susceptibles. Es necesario aclarar más el papel de las guarderías en la propagación del **virus del herpes simple**, especialmente durante los episodios de gingivoestomatitis.

MICROORGANISMOS TRANSMITIDOS POR LA SANGRE

Debido a que es imposible identificar a todos los niños que pueden desarrollar una infección de este tipo, como hepatitis B, C o VIH, resulta fundamental que se tomen precauciones estandarizadas de forma rutinaria para reducir el riesgo de transmisión de estos virus y otros patógenos. La transmisión de la hepatitis B entre los niños de centros de cuidado infantil se ha confirmado en pocos casos, pero es poco frecuente y depende en parte de la implantación de la vacunación universal de los lactantes contra el VHB. No se han notificado casos de transmisión de hepatitis C o D en estos centros.

En el pasado se han planteado preocupaciones por el riesgo de transmisión del VIH en centros de cuidado infantil y el contagio de infecciones oportunistas por los niños infectados por el VIH que asisten a este tipo de centros. Es importante señalar que no se han descrito casos de transmisión del VIH en centros de cuidados extramobiliarios. En los niños infectados por VIH que acuden a guarderías debe mantenerse al día el calendario vacunal y se debe vigilar la exposición a enfermedades infecciosas.

Teóricamente puede producirse la transmisión de patógenos transportados por la sangre cuando hay contacto entre la sangre o los líquidos corporales y una membrana mucosa o una herida abierta. Aunque es una preocupación frecuente, es poco probable que los patógenos transportados por la sangre se diseminen porque el niño **muerda** a sus compañeros. La mayoría de las mordeduras no laceran la piel y, en caso de que produzcan heridas, la boca no permanece lo suficientemente en contacto con la víctima como para transferir sangre de la víctima al niño que ha mordido. Si hay preocupaciones sobre la transmisión de infecciones por VHB, VHC o VIH, se recomienda comprobar el estado del niño mordedor más que el de la víctima mordida como parte del proceso de evaluación inicial.

USO DE ANTIBIÓTICOS Y RESISTENCIA BACTERIANA

La resistencia a los antibióticos se ha convertido en un problema significativo a escala mundial, que amenaza a la salud de los niños que acuden a centros de cuidados infantiles porque ha crecido de forma espectacular la frecuencia de infección por microorganismos resistentes a los antibióticos de uso habitual. Se estima que los niños de cuidados infantiles tienen una probabilidad 2-4 veces mayor de recibir un antibiótico, y que reciben ciclos de antibióticos más prolongados, que niños de la misma edad atendidos en sus casas. Además, la duración media del tratamiento antibiótico es 4 veces mayor en los niños que acuden a estos centros. Esta frecuencia de empleo de antibióticos, junto con la propensión a la transmisión de patógenos de persona a persona en un ambiente hacinado, ha tenido como consecuencia un incremento de la prevalencia de bacterias resistentes a los antibióticos en los aparatos respiratorio y digestivo, como *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *E. coli* O157:H7 y el género *Shigella*.

S. aureus resistente a meticilina (**SARM**), que históricamente se encontraba principalmente en el entorno asistencial, actualmente es prevalente en el entorno comunitario. Se considera que la asistencia a centros de día es un factor de riesgo de colonización por SARM, y el estado de portador se asocia a mayor riesgo de infección y transmisión. Estudios de vigilancia poblacionales han mostrado un aumento de las infecciones, tanto invasivas como no invasivas, por SARM en las dos últimas décadas. En la actualidad hay pocos estudios a gran escala que hayan investigado la epidemiología de *S. aureus* en el entorno de cuidados infantiles.

PREVENCIÓN

En los centros de cuidado infantil deben existir protocolos escritos diseñados para evitar o controlar la propagación de microorganismos infecciosos, así como actualizarse periódicamente. Todos los programas deben disponer de un consultor especializado para ayudar en el desarrollo y puesta en marcha de políticas de prevención y control de infecciones (PCI) (v. cap. 198). Los estándares de higiene personal y ambiental deben incluir el mantenimiento de registros de las vacunaciones habituales de los niños y el personal, políticas apropiadas de exclusión de niños y cuidadores enfermos, limpieza ambiental dirigida a las zonas más contaminadas, cumplimiento de los procedimientos adecuados para el cambio de pañales, manipula-

ción adecuada de los alimentos, manipulación de mascotas y vigilancia y notificación de las enfermedades transmisibles. El personal implicado en la preparación de alimentos no debe cambiar pañales. Una **higiene de manos** adecuada y exhaustiva es el factor más importante para reducir las enfermedades infecciosas en los centros de cuidado infantil. Se deben poner en marcha estrategias educativas para mejorar el cumplimiento de estos estándares. Los niños que presenten riesgo de introducir una enfermedad infecciosa no deben acudir a estos centros hasta que dejen de ser contagiosos ([tablas 199.2 y 199.3](#)).

La vacunación sistemática tiene un efecto beneficioso confirmado sobre la salud de los niños en entornos de cuidados infantiles. En Estados Unidos

Tabla 199.2 Recomendaciones específicas para la exclusión de niños de los centros de cuidado infantil en función del contexto clínico

TRASTORNO	TRATAMIENTO DEL CASO	TRATAMIENTO DE LOS CONTACTOS
<i>Clostridium difficile</i>	Exclusión hasta que las heces estén contenidas en el pañal o el niño sea continente y la frecuencia no sea mayor de 2 deposiciones por encima de la frecuencia normal del niño durante el tiempo que el niño está en el programa. No es necesario que la consistencia de las heces vuelva a ser normal para que pueda volver a cuidados infantiles. No se deben realizar estudios para determinar la curación ni la prueba repetida en niños asintomáticos en los que se había diagnosticado previamente <i>C. difficile</i>	Se debe excluir a los contactos sintomáticos hasta que las heces estén contenidas en el pañal o el niño sea continente y la frecuencia de las deposiciones no sea mayor que dos deposiciones por encima de la frecuencia normal del niño durante el tiempo que el niño está en el programa. No es necesario ningún estudio en los contactos asintomáticos
Infección por <i>Escherichia coli</i> productor de toxina Shiga (STEC), incluida infección por <i>E. coli</i> O157:H7	Exclusión hasta que 2 coprocultivos (obtenidos al menos 48 h después de que se haya suspendido el tratamiento antimicrobiano, si se ha administrado) sean negativos, y las heces estén contenidas en el pañal o el niño sea continente, y la frecuencia de las deposiciones no sea mayor de 2 deposiciones por encima de la frecuencia normal del niño. Algunos departamentos de salud tienen políticas de exclusión menos estrictas para los niños que se han recuperado de una infección por cepas poco virulentas de STEC	Higiene de manos meticulosa; se deben realizar coprocultivos en todos los contactos sintomáticos. En los brotes por cepas virulentas de STEC, los coprocultivos de los contactos asintomáticos pueden ayudar a controlar la propagación Los centros con casos deben rechazar nuevos ingresos durante un brote de diarrea por STEC
Faringitis estreptocócica	Exclusión hasta al menos 12 horas después de haber comenzado el tratamiento	Los contactos sintomáticos de los casos documentados de infección estreptocócica del grupo A deben ser analizados y tratados si los resultados de las pruebas son positivos
Impétigo	Sin exclusión si ya se ha iniciado el tratamiento, y siempre que las lesiones de la piel expuesta estén tapadas	No se requiere intervención a menos que se desarrollen nuevas lesiones
Infección por el virus de la hepatitis A (VHA)	Pruebas serológicas para confirmar la infección por el VHA en los casos sospechosos Exclusión hasta 1 semana después de la aparición de ictericia	En centros con niños con pañales, si se confirma ≥ 1 caso en niños o en el personal o asistentes, o ≥ 2 casos en personas que conviven con el personal o asistentes, debe administrarse a todo el personal y asistentes no inmunizados la vacuna contra la hepatitis A (HepA) o inmunoglobulina intramuscular (IGIM) en los 14 días siguientes a la exposición En centros sin niños con pañales debe administrarse HepA o IGIM a los contactos escolares no inmunizados del caso índice Los receptores de IGIM asintomáticos pueden volver después de haber recibido IGIM
Infección por <i>Salmonella</i> de serotipos no tifoideos o <i>Salmonella</i> de serotipo desconocido	Exclusión hasta que las heces estén contenidas en el pañal o el niño sea continente y la frecuencia de las deposiciones no sea mayor de 2 deposiciones por encima de la frecuencia normal del niño durante el tiempo que esté en el programa. No es necesario que la consistencia de las heces vuelva a la normalidad para poder volver al centro de cuidado infantil. No hacen falta los resultados negativos del coprocultivo para <i>Salmonella</i> de serotipos distintos a Typhi y Paratyphi	Los contactos sintomáticos deben ser excluidos hasta que las heces estén contenidas en el pañal o el niño sea continente y la frecuencia de las deposiciones no sea mayor de 2 deposiciones por encima de la frecuencia normal del niño durante el tiempo que esté en el programa No se requieren coprocultivos en los contactos asintomáticos
Infección por <i>Salmonella</i> serotipos Typhi o Paratyphi	Exclusión hasta que 3 coprocultivos consecutivos obtenidos al menos 48 h después del final del tratamiento antimicrobiano sean negativos, las heces estén contenidas en el pañal o el niño sea continente, y la frecuencia de las deposiciones no sea mayor de 2 por encima de la frecuencia normal del niño durante el tiempo que el niño esté en el programa	Cuando se identifica una infección por <i>Salmonella</i> serotipo Typhi en un miembro del personal que atiende a un niño, se puede consultar con los departamentos de sanidad locales o estatales sobre las regulaciones para la duración de la exclusión y las pruebas, porque puede variar de unas jurisdicciones a otras
Infecciones cutáneas por <i>Staphylococcus aureus</i>	Exclusión solo si las lesiones cutáneas supuran y no pueden cubrirse con un vendaje impermeable al agua	Higiene de manos meticulosa; no se recomiendan cultivos de los contactos

Tabla 199.2

Recomendaciones específicas para la exclusión de niños de los centros de cuidado infantil en función del contexto clínico (cont.)

TRASTORNO	TRATAMIENTO DEL CASO	TRATAMIENTO DE LOS CONTACTOS
Parotiditis	Exclusión hasta 5 días después del comienzo del aumento de tamaño de la glándula parótida	<p>En el marco de un brote, las personas sin documentación de inmunidad deben ser inmunizadas o excluidas</p> <p>Puede realizarse la readmisión inmediata después de la inmunización</p> <p>Las personas no inmunizadas deben ser excluidas durante ≥ 26 días después del comienzo de la parotiditis en el último caso. Se debe ofrecer una 2.^a dosis de la vacuna SPR (o SPRV, si procede según la edad del paciente) a todos los estudiantes (incluyendo los que ya han acabado la educación secundaria) y a todos los profesionales sanitarios nacidos en 1957 o después que solo hayan recibido una dosis de vacuna SPR. También se puede valorar una 2.^a dosis de SPR durante los brotes en niños en edad preescolar que hayan recibido una dosis de SPR. Las personas no vacunadas previamente con 2 dosis de una vacuna que contenga parotiditis a las que salud pública identifique que tienen mayor riesgo de parotiditis por un brote deben recibir una 3.^a dosis de una vacuna que contenga parotiditis para mejorar la protección contra esta enfermedad y sus complicaciones asociadas</p>
Infestación por <i>Pediculosis capitis</i> (piojo de la cabeza)	Tratamiento al final del día de programa y readmisión al haber completado el primer tratamiento. No se debe excluir a los niños, ni se les debe enviar a casa pronto del colegio, por piojos en la cabeza, porque está infestación tiene un contagio bajo en las aulas	<p>Los convivientes y los contactos íntimos deben ser explorados y tratados si están infestados</p> <p>No se requiere la exclusión</p>
Rubéola	Exclusión hasta 7 días después del comienzo de la erupción por infección posnatal	Durante un brote se debe vacunar a los niños sin datos de inmunidad, o se les debe excluir durante 21 días después del inicio del exantema del último caso del brote. Se debe evaluar a las contactos embarazadas
Sarampión	Exclusión hasta 4 días después de que haya comenzado la erupción y cuando el niño sea capaz de participar	<p>Inmunizar a los niños expuestos sin datos de inmunidad en las 72 h siguientes a la exposición</p> <p>Los niños que no reciban una vacuna en las 72 h siguientes o que permanezcan sin inmunizar después de la exposición deben ser excluidos hasta al menos 2 semanas después de la aparición de la erupción en el último caso de sarampión</p>
Sarna	Exclusión hasta después del tratamiento administrado	<p>Los contactos íntimos con contacto cutáneo prolongado deben recibir profilaxis</p> <p>La ropa de cama y las ropas en contacto con personas infectadas deben ser lavadas</p>
Shigelosis	Exclusión hasta que haya finalizado el tratamiento y uno o más coprocultivos después del tratamiento sean negativos para el género <i>Shigella</i> , y las heces estén contenidas en el pañal o el niño sea continente, y la frecuencia de las deposiciones no sea mayor de 2 deposiciones por encima de la frecuencia normal del niño durante el tiempo que esté en el programa. Algunos estados pueden precisar más de 1 coprocultivo negativo	Higiene de manos meticulosa; se deben realizar coprocultivos en todos los contactos sintomáticos
Tos ferina	Exclusión hasta que se hayan cumplido 5 días del tratamiento antimicrobiano recomendado si se sospecha tos ferina. Se debe excluir a los niños y profesionales que rechacen el tratamiento hasta que hayan transcurrido 21 días tras el inicio de la tos	<p>Debe administrarse inmunización y quimioprofilaxis tal como se recomienda para los contactos domiciliarios</p> <p>Los niños y el personal sintomáticos deben ser excluidos hasta haber completado un tratamiento antimicrobiano de 5 días</p> <p>Los adultos no tratados deben ser excluidos hasta 21 días después del comienzo de la tos</p>
Tuberculosis	Se considera que la mayor parte de los niños menores de 10 años no son contagiosos. En los que tienen enfermedad activa, exclusión hasta que el médico o la autoridad del departamento de salud determine que ya no es infeccioso No se requiere la exclusión en el caso de infección tuberculosa latente (ITBL)	El personal del departamento de salud local debe ser informado para realizar la investigación de los contactos
Varicela	Exclusión hasta que se hayan formado costras en todas las lesiones, o, en personas vacunadas sin costras, hasta que no aparezcan nuevas lesiones en un periodo de 24 h	En personas sin datos de inmunidad, se debe administrar la vacuna contra la varicela, idealmente en los primeros 3 días, aunque hasta 5 días después de la exposición, o, cuando este indicado, se debe administrar inmunoglobulina contra la varicela-zóster (IGVarIZ) hasta 10 días después de la exposición; si no se dispone de IGVarIZ, se debe valorar la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) como alternativa. Si no se puede administrar la vacuna y no está indicada la IGVarIZ/IGIV, se puede valorar el tratamiento oral preventivo con aciclovir o valaciclovir

Tabla 199.3

Recomendaciones generales sobre la exclusión de niños de los centros de cuidado infantil

SÍNTOMAS	TRATAMIENTO
Enfermedad que impide la participación en actividades, determinado por el personal que atiende al niño	Exclusión hasta que se haya resuelto la enfermedad y el niño sea capaz de participar en las actividades
Enfermedad que requiere una atención mayor de la que puede proporcionar el personal sin comprometer la salud y la seguridad de otros niños	Exclusión o colocación en un ambiente de cuidados donde pueden proporcionarse unos cuidados adecuados sin comprometer la atención de otros niños
Enfermedad grave sugerida por fiebre con cambios conductuales, letargo, irritabilidad, llanto persistente, dificultad respiratoria o erupción progresiva	Evaluación médica y exclusión hasta que los síntomas se hayan resuelto
Dolor abdominal persistente (≥ 2 h) o dolor abdominal intermitente asociado a fiebre, deshidratación u otros síntomas o signos sistémicos	Evaluación médica y exclusión hasta que hayan desaparecido los síntomas
Vómitos ≥ 2 veces en las 24 h previas	Exclusión hasta que los síntomas hayan desaparecido salvo que se determine que los vómitos se deben a una enfermedad no transmisible y el niño se pueda mantener hidratado y participar en actividades
Diarreas y las heces no están contenidas en el pañal o si se producen accidentes fecales en un niño que normalmente es continente; si la frecuencia de las deposiciones es ≥ 2 por encima de lo normal para el niño o las heces contienen sangre o moco	Evaluación médica de las heces con sangre o moco; exclusión hasta que las heces estén contenidas en el pañal o cuando los niños que controlan los esfínteres no tengan episodios de incontinencia y cuando la frecuencia de las deposiciones sea menor que 2 deposiciones por encima de la frecuencia normal del niño/24 h
Lesiones orales	Exclusión si no puede controlar el babeo, si no puede participar por otros síntomas, o hasta que se considere que el niño o el miembro del personal no es infeccioso (lesiones de menor tamaño o resueltas)
Lesiones cutáneas	Exclusión si las lesiones son exudativas y no se pueden cubrir con un apósito impermeable

De Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors: Red Book 2018-2021: Report of the Committee on Infectious Diseases, ed 31, Elk Grove Village, IL, 2018, American Academy of Pediatrics (Table 2.2, p 129).

existen 16 enfermedades y microorganismos contra los que todos los niños deben estar vacunados, salvo en caso de contraindicaciones: difteria, tos ferina, tétanos, sarampión, parotiditis, rubéola, poliomielitis, hepatitis A y B, varicela, *H. influenzae* tipo b, *S. pneumoniae*, rotavirus, *N. meningitidis*, gripe y virus del papiloma humano (v. cap. 197). Las tasas de vacunación entre los niños de guarderías autorizadas son altas, en parte gracias a las leyes que existen en casi todos los estados con un calendario vacunal obligatorio en este grupo de población. Las vacunas contra la gripe, *H. influenzae* tipo b, rotavirus, varicela, *S. pneumoniae* y hepatitis A y B también benefician a los niños que acuden a centros de cuidado infantil.

Las personas que proporcionan cuidados infantiles deben recibir todas las vacunaciones recomendadas sistemáticamente para los adultos, incluyendo un refuerzo de Tdpa (toxoides tetánico y diftérico y tos ferina acelular), y someterse a una evaluación sanitaria antes de comenzar a trabajar, incluida una prueba cutánea de tuberculina o el análisis de sangre para determinar la liberación de interferón-γ. Se deben notificar a las autoridades locales de salud pública todos los casos de enfermedad transmisible que afectan a los niños o al personal de estos centros.

ESTÁNDARES

Cada estado cuenta con estándares específicos de autorización e inspección de los diferentes centros de cuidado infantil. La American Academy of Pediatrics, la American Public Health Association y el National Resource Center publican de forma conjunta estándares exhaustivos de salud y seguridad que pueden ser utilizados por los pediatras y otros profesionales sanitarios para orientar las decisiones sobre el tratamiento de las enfermedades infecciosas en centros de cuidados infantiles (disponibles en <http://nrckids.org/CFOC>). Además, la **National Association for the Education of Young Children** (NAEYC), una organización profesional para el fomento de la educación en la primera infancia y la acreditación de voluntarios, tiene cada vez más reconocimiento como fuente de normas sobre salud y seguridad en centros de cuidados infantiles (<http://www.naeyc.org/>). Se pueden revisar las normas específicas de todos los estados en la página web del **National Center on Early Childhood Quality Assurance** del U.S. Department of Health and Human Services (<https://childcareta.acf.hhs.gov/licensing>).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 200 Consejos sanitarios para los niños que realizan viajes internacionales

John C. Christenson y Chandy C. John

Los niños realizan viajes internacionales cada vez con mayor frecuencia y a destinos más «exóticos» que plantean riesgos de lesiones y enfermedades únicas. En comparación con los adultos, los niños tienen *menos* probabilidades de recibir consejos previos al viaje y *más* probabilidades de ser vistos por un profesional sanitario o de ser hospitalizados cuando vuelven por una enfermedad relacionada con el viaje. Los médicos de atención primaria se enfrentan al reto de hacer un viaje seguro y saludable para su paciente, ya sea el viaje por turismo, estudios en el extranjero, visita a amigos y familiares o voluntariado. Siempre que sea posible, se anima a los profesionales sanitarios a consultar con **especialistas en medicina de viajes**, sobre todo cuando no están seguros sobre los consejos previos al viaje, las vacunas únicas de la medicina de viajes (p. ej., fiebre amarilla, encefalitis japonesa, fiebre tifoidea, rabia) y las recomendaciones respecto a los medicamentos frente al paludismo.

La **medicina de viajes** es una especialidad singular, y los médicos con experiencia en ella proporcionan una guía especializada sobre los riesgos infecciosos y no infecciosos en función de la edad, el itinerario, la duración, la estación, el motivo del viaje y las características de base del viajero (estado de salud y de vacunaciones). Una **consulta previa al viaje** incluye los elementos esenciales de 1) consejos sobre seguridad y prevención frente a lesiones y enfermedades, 2) vacunas de rutina, recomendadas y requeridas, según la evaluación del riesgo individual, 3) consejos y medicamentos para autotratamiento de la diarrea del viajero, y 4) cuando esté indicado por el itinerario, quimioprofilaxis frente al paludismo.

En Estados Unidos, las recomendaciones y los requisitos de vacunación para viajar a diferentes países son proporcionados por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y están disponibles en internet en <https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home>. Algunas vacunas y medicaciones del viaje pueden no estar recomendadas atendiendo a las características específicas del itinerario del viaje, su duración o las características del paciente. En otras ocasiones, algunas vacunas no están aprobadas para los niños más pequeños por falta de datos o una respuesta inmunológica limitada, pero pueden seguir confiriendo un beneficio potencial al viajero más joven con una administración extraoficial de la vacuna. En ambos escenarios, se anima a realizar una consulta o remisión a un médico con experiencia en medicina de viajes, sobre todo si hay incertidumbre sobre las recomendaciones previas al viaje.

CONSULTA PEDIÁTRICA DE MEDICINA DE VIAJES

Los padres de los niños que viajan deben realizar una consulta médica un mes antes de la salida para revisar el itinerario del viaje, obtener asesoramiento sobre seguridad y prevención, asegurarse las vacunaciones adecuadas (de rutina, recomendadas y requeridas), recibir las medicaciones necesarias para las afecciones crónicas y obtener medicaciones importantes para el autotratamiento de la diarrea del viajero y, cuando esté indicado, quimoprofilaxis frente al paludismo con asesoramiento. La preparación de un niño que vaya a realizar un viaje internacional debe comenzar con un énfasis sobre los aspectos positivos del viaje y no centrarse solamente en los riesgos del viaje y las posibles enfermedades. Debe incidirse en información, vacunas y medicaciones posteriores como medidas importantes con el objetivo de mantener sano al niño durante el viaje en lugar de disuadirlo para que no realice dicho viaje.

Niños que viajan para visitar a amigos y familiares

En comparación con la mayoría de niños que realizan viajes internacionales, los **niños que viajan para visitar a amigos o familiares** (VAF) son la población más vulnerable en riesgo de sufrir enfermedades relacionadas con el viaje. Los viajeros VAF pueden ser inmigrantes, refugiados, emigrantes, estudiantes o personas desplazadas que realizan el viaje de vuelta a sus países de origen para visitar a amigos y familiares. Es típico que los viajeros pediátricos VAF sean niños que acompañan a sus padres o a miembros de la familia de vuelta al país de sus antepasados, donde permanecen las conexiones de relación, sociales y culturales. En comparación con los viajeros turistas, los viajeros VAF tienen una mayor probabilidad de realizar un viaje de mayor duración, visitar destinos más remotos, viajar con modos de transporte locales de mayor riesgo, experimentar un contacto más íntimo con la población local y utilizar menos precauciones frente a insectos, alimentos y agua. Los viajeros VAF adultos y pediátricos tienen también una menor probabilidad de percibir un riesgo de enfermedades relacionadas con los viajes, de buscar consejos antes del viaje, de recibir inmunizaciones o de utilizar profilaxis eficaz frente al paludismo al llegar al país de destino. Las visitas a amigos y familiares comprenden el 50-84% de los casos de paludismo importados en niños en Estados Unidos (es decir, paludismo contraído fuera de Estados Unidos) y se ha descrito que los viajeros pediátricos VAF tienen una probabilidad 4 veces superior de contraer paludismo. Entre todos los viajeros, los viajeros pediátricos VAF no vacunados siguen estando en mayor riesgo de contraer hepatitis A y de tener enfermedad sintomática. Varios estudios sugieren que los viajeros VAF se encuentran en situación de riesgo desproporcionado de contraer fiebre tifoidea y posiblemente tuberculosis. Los médicos deben investigar si sus pacientes nacidos en el extranjero van a realizar viajes internacionales y buscar oportunidades para animar a la consulta previa al viaje en los viajeros VAF.

CONSEJOS SOBRE SEGURIDAD Y PREVENCIÓN

Seguros sobre salud y evacuación, enfermedades médicas subyacentes y medicaciones

Se debe concienciar a los padres de que su póliza de seguros podría no proporcionar cobertura de hospitalizaciones o urgencias médicas en países extranjeros y de que es improbable que cubra el elevado coste de una evacuación médica de urgencias. Se pueden adquirir coberturas suplementarias de **seguros médicos de viaje y seguro de evacuación**, que se recomiendan muy especialmente para itinerarios de viaje prolongados, para destinos remotos y para niños con trastornos de salud preexistentes de mayor riesgo que se dirigen a países donde puede no estar disponible una atención médica hospitalaria comparable a la del propio país del viajero. Puede consultarse una lista de los suministradores de seguros médicos y de evacuación en la página web del U.S. Department of State's International Travel (<https://travel.state.gov/content/travel/en/international-travel/emergencies.html>).

Los padres de los niños con enfermedades deben llevar con ellos un breve historial clínico y un suministro suficiente de los fármacos prescritos para los niños, y han de asegurarse de que los botes están claramente identificados con etiquetas de prescripción. Para los niños que necesitan atención por especialistas, puede consultarse un directorio internacional para esa especialidad. Un directorio de los médicos del mundo que hablan inglés y que reúnen determinados requisitos está disponible en la **International Association for Medical Assistance to Travelers** (<https://www.iamat.org/>). Si se necesita atención médica urgentemente cuando se está en el extranjero, las fuentes de información incluyen la embajada o el consulado estadounidenses, los directores de hotel, los agentes de viajes que ofrecen sus servicios a turistas extranjeros y los hospitales de misioneros.

Es muy recomendable en todos los niños un botiquín de viaje con fármacos de prescripción y de venta sin receta, como paracetamol, un antihistamínico, sobres de solución de rehidratación oral, pomada antibiótica, vendas, repelente de insectos (DEET o picaridina) y broncodilatadores y corticoides orales prescritos para tratamiento de cualquier exacerbación asmática aguda que pueda producirse durante el viaje por el extranjero. Los niños con antecedentes de angioedema, anafilaxia o alergias importantes a alimentos o insectos deben disponer de un autoinyector de adrenalina (EpiPen) y de antihistamínicos para su uso durante el viaje.

Los padres y los familiares deben ser conscientes de la prevalencia de la medicación falsificada y de la falta de control de calidad de las medicaciones en muchas áreas del mundo, especialmente en los países con ingresos económicos de bajos a medios. Las medicaciones críticas, como insulina y antipaludicos de reciente prescripción, deben adquirirse antes de realizar el viaje internacional y empaquetarse en envases de prescripción originales.

Seguridad y prevención de lesiones

Los **accidentes de tráfico** constituyen una causa importante de lesiones traumáticas, hospitalizaciones y muertes de viajeros pediátricos y adultos. Se debe hacer hincapié a los niños sobre las diferencias en los patrones de tráfico y se debe insistir en el empleo de los cinturones de seguridad. Los padres deben ser también conscientes de otros riesgos para los niños pequeños que puedan existir en el extranjero, como balcones abiertos, ventanas sin cortinas o barras, cables y tomas de corriente expuestas, pinturas descascarilladas, pesticidas y raticidas y animales extraviados. Las **actividades acuáticas** se asocian también con lesiones significativas en los viajeros pediátricos y las piscinas y playas con frecuencia no son supervisadas y carecen de vigilantes en los destinos en el extranjero.

Contacto con animales

Entre los viajeros, es mucho más probable que ocurran ataques por animales domésticos o extraviados que los ataques por animales salvajes. Las heridas por mordeduras de animales presentan el riesgo de infecciones bacterianas, tétanos y rabia. Los **perros** son responsables de más del 9% de todos los casos de transmisión de **rabia** en Asia, África y América Latina. Globalmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que se producen aproximadamente 55.000 muertes por rabia cada año, y la mayoría de los casos se producen en el sur y el sudeste asiático y África. Se ha descrito la transmisión de rabia con menos frecuencia por mordeduras de gatos y otros carnívoros, monos y murciélagos. Se pueden encontrar monos macacos, nativos de Asia y el norte de África, en centros urbanos y sitios turísticos y plantean un riesgo de rabia e infecciones por virus herpes B por mordeduras y arañazos.

Los niños pequeños tienen una mayor probabilidad de ser mordidos y experimentar más heridas faciales importantes por su corta estatura. Como tal, tienen mayor riesgo de exposición a la rabia por perros y otros animales durante el viaje y requieren una mayor supervisión. Los padres deben instar siempre a sus hijos a que cuenten las lesiones por mordeduras y a que eviten acariciar, dar alimentos o estar en contacto con perros, monos y animales extraviados. Antes del viaje, es preciso que todos los viajeros estén al corriente de las vacunaciones frente al **tétanos**. Los niños, los viajeros de larga estancia, los expatriados y todos los individuos que tengan probabilidad de estar en contacto con animales en una región con rabia endémica (sobre todo África y el sur y el sudeste asiático) deben considerar la **vacunación previa a la exposición** frente a la rabia antes del viaje internacional (v. Rabia, más adelante). Las heridas por mordeduras o arañazos deben lavarse a conciencia y durante un tiempo prolongado (15 minutos) con agua abundante y jabón. La atención médica de las heridas locales reduce sustancialmente el riesgo de transmisión de la rabia por caninos y otros mamíferos. Se debe considerar la **vacunación postexposición** a la rabia y la inmunoglobulina (Ig) a la rabia. Puede que haya que administrar antibióticos (amoxicilina-clavulanato) a un niño para prevenir infecciones secundarias, especialmente en las mordeduras por animales que afectan a las áreas de las manos y la cabeza y el cuello.

VACUNACIONES DE RUTINA EN LA INFANCIA REQUERIDAS PARA LOS VIAJES PEDIÁTRICOS

Los padres deben dejar un margen de al menos 4 semanas antes de la partida para la administración óptima de las vacunas a sus hijos. Todos los niños que viajen deben ser vacunados de acuerdo al calendario de vacunaciones pediátricas sistemáticas con todas las vacunas apropiadas para su edad. Puede acelerarse el calendario de inmunizaciones para maximizar la protección de los niños viajeros, especialmente en los niños no vacunados o vacunados de modo incompleto (v. fig. 197.2 en el cap. 197). Los calendarios de vacunación de rutina y de rescate para los profesionales sanitarios se pueden encontrar en la página web de los CDC (<https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/>).

Las vacunas de virus vivos atenuados deben administrarse simultáneamente o al menos con 30 días de separación para disminuir la interferencia inmunológica. La Ig intramuscular (i.m.) interfiere en la respuesta inmunitaria de la vacuna del sarampión y posiblemente en la de la varicela. Si un niño necesita vacunarse contra el sarampión o la varicela, las vacunas deben administrarse 2 semanas antes o 3 meses después de la administración de Ig (más tiempo con unas dosis más altas de Ig intravenosa). La Ig no interfiere en la respuesta de las vacunas antitifoidea oral, de la poliomielitis oral o de la fiebre amarilla.

Los productos vacunales preparados en huevos (fiebre amarilla, gripe) pueden asociarse con respuestas de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, en las personas con **sensibilidad grave conocida al huevo**. La detección selectiva preguntando por las reacciones adversas al tomar huevos es un método razonable para identificar a las personas que tienen riesgo de anafilaxia al recibir las vacunas de la gripe o la fiebre amarilla. Aunque las vacunas del sarampión y la parotiditis se elaboran en cultivos celulares de embrión de pollo, los niños con alergia al huevo tienen un riesgo muy bajo de anafilaxia con estas vacunas.

Difteria, tétanos y tos ferina

Los niños que realicen viajes internacionales deberían estar plenamente vacunados con los toxoides diftérico y tetánico y la tos ferina acelular (DTPa), habiendo completado la 4.^a o 5.^a dosis de recuerdo a los 4-6 años de edad. Se recomienda una dosis única de una preparación para adolescentes/adultos de los toxoides tetánico y diftérico y la tos ferina acelular (Tdpa) a los 11-12 años de edad en los que hayan completado la serie primaria de DTPa (o DTP).

Los adolescentes y adultos deben recibir una única dosis de recuerdo de Tdpa si han transcurrido más de 5 años desde la última dosis, ya que puede no disponerse fácilmente de una dosis de recuerdo que contenga el elemento del tétanos (Td o Tdpa) en las heridas proclives al tétanos durante el viaje internacional o en entornos remotos (viaje de aventuras, zonas selváticas).

Haemophilus influenzae tipo b

Haemophilus influenzae tipo b sigue siendo una causa principal de meninitis en niños de edades comprendidas entre los 6 meses y los 3 años en muchos países con ingresos económicos de bajos a medios. Antes de viajar, todos los niños no inmunizados menores de 5 años de edad deben ser vacunados (v. cap. 172). También debe administrarse una dosis única de vacuna de Hib a niños no vacunados o parcialmente vacunados de 5 o más años de edad si tienen asplenia anatómica o funcional, enfermedad de células falciformes, infección por VIH, leucemia, enfermedad maligna u otro trastorno causante de inmunodepresión. Los niños no vacunados mayores de 5 años de edad no necesitan vacunación a no ser que tengan un trastorno de alto riesgo.

Hepatitis A

La hepatitis A es una vacuna pediátrica de rutina en Estados Unidos, pero requiere unas consideraciones especiales en el paciente pediátrico viajero y la protección frente a la hepatitis A en niños específicos puede implicar también el suministro de Ig. Por este motivo, la vacunación de la hepatitis A se trata más adelante en «Vacunaciones especializadas en los viajeros pediátricos».

Hepatitis B

La hepatitis B es una infección asociada a viajes. La hepatitis B es muy prevalente en gran parte del mundo, como regiones de Sudamérica, África subsahariana, el este y el sudeste asiáticos y la mayor parte de la cuenca del Pacífico. En ciertas partes del mundo, un 8-15% de la población puede estar crónicamente infectada. La enfermedad puede transmitirse por transfusiones de sangre sin detección selectiva de antígeno de superficie de la hepatitis B, el contacto con agujas no esterilizadas, el contacto estrecho con niños de la zona que tienen heridas abiertas en la piel y el contacto sexual. La exposición

a la hepatitis B es más probable en los viajeros que residen mucho tiempo en zonas endémicas. Se puede conseguir una protección parcial con una o dos dosis, pero lo ideal es que antes de viajar se administren 3 dosis. En los adolescentes no vacunados, las dos primeras dosis se administran con un intervalo de 4 semanas, seguidas de una tercera dosis 8 semanas después (al menos 16 semanas después de la primera dosis).

Todos los niños y adolescentes no vacunados deben recibir la serie acelerada de la vacuna de la hepatitis B antes del viaje. Dado que 1 o 2 dosis confieren alguna protección, la vacunación de la hepatitis B debe iniciarse incluso si no puede completarse la serie completa antes del viaje.

Gripe y gripe aviar

La gripe sigue siendo la enfermedad prevenible por vacuna más común que se da en los viajeros pediátricos y adultos. El riesgo de exposición a la gripe durante un viaje internacional varía en función de la época del año, el destino y la mezcla de personas de diferentes partes del mundo en las que puede estar circulando la gripe. En las áreas tropicales, la gripe puede aparecer a lo largo de todo el año, mientras que en las regiones templadas del hemisferio sur la mayor actividad tiene lugar entre abril y septiembre. En el hemisferio norte, la gripe generalmente aparece de noviembre a marzo. Se recomienda encarecidamente la vacunación frente a la gripe estacional en todos los viajeros pediátricos y adolescentes que no tengan una contraindicación o alergia importante al huevo.

Actualmente no hay disponible ninguna vacuna efectiva contra cepas de gripe aviar, como la gripe A H5N1 y H7N9, que se han convertido en una preocupación importante a nivel mundial. Dado que estas cepas de virus grupal se transmiten por contacto con aves infectadas, estas precauciones incluyen evitar el contacto directo con aves o superficies con excrementos de aves, evitar las granjas o mercados avíarios, comer solo carne o productos aviarios bien cocinados y lavarse las manos frecuentemente. El **oseltamivir** es el antiviral de elección para tratar las infecciones causadas por estos virus.

Sarampión-parotiditis-rubéola

El sarampión sigue siendo una enfermedad endémica en muchos países de ingresos económicos bajos y medios y en algunas naciones industrializadas. Sigue siendo una causa importante de muerte prevenible por vacunas en muchas partes del mundo. Es importante el estado de vacunación en todos los niños que viajan, sobre todo si viajan a países con ingresos económicos de bajos a medios o a áreas con brotes de sarampión. La vacuna del sarampión, preferiblemente en combinación con las vacunas de la parotiditis y la rubéola (SPR), debe administrarse a todos los niños a los 12-15 meses de edad y a los 4-6 años de edad, a menos que exista una contraindicación (v. cap. 197.2). En los niños que viajan internacionalmente, la segunda vacunación puede administrarse tan pronto como 4 semanas después de la primera para inducir inmunidad en los niños que no respondieron a la primera vacuna de SPR.

Los niños de edades comprendidas entre 6 y 12 meses que viajan a países de ingresos económicos bajos o medios deben ser vacunados. La vacuna monovalente del sarampión no está disponible en Estados Unidos. Una vacunación temprana (p. ej., a los 6-12 meses de edad) proporciona una cierta inmunidad al sarampión, pero la respuesta de anticuerpos puede no ser duradera. Cualquier vacuna SPR antes de los 12 meses de edad no cuenta en el calendario de vacunación de rutina; los niños vacunados en edad temprana porque van a realizar un viaje internacional han de ser revacunados en el primer cumpleaños o después con 2 dosis, con un intervalo entre ellas de al menos 4 semanas. Los lactantes <6 meses de edad están protegidos generalmente por anticuerpos maternos y no tendrían que recibir una vacunación temprana con SPR antes del viaje.

Vacunas neumocócicas

Streptococcus pneumoniae es la causa principal de **neumonía bacteriana** en la infancia y se encuentra entre las causas principales de bacteriemia y meningitis bacteriana en niños de países de ingresos económicos bajos y medios e industrializados. La preparación de un niño para que realice un viaje internacional incluye una vacunación de rutina o de rescate con la vacuna neumocócica conjugada 13-valente (PCV13) y, en niños con ciertas afecciones de alto riesgo, el empleo de la vacuna neumocócica de polisacárido 23-valente (PPSV23). Debe administrarse una única dosis de la PPSV23 a niños previamente no vacunados de 6-18 años de edad con afecciones médicas de base de alto riesgo: asplenia anatómica o funcional (incluida la enfermedad de células falciformes), infección por VIH, una inmunodeficiencia congénita o afección causante de inmunodepresión, cardiopatía o neumopatía crónica, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico, diabetes mellitus, fuga de líquido cefalorraquídeo o implante coclear. El Advisory

Committee on Immunization Practices (ACIP) recomienda también que los niños de 2 y más años en alto riesgo reciban la vacuna PPSV23 8 o más semanas después de la última dosis de la PCV13. Las recomendaciones del ACIP sobre la prevención de la enfermedad neumocócica en lactantes y niños mediante PCV13 y PPSV23 pueden encontrarse en <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/pneumo.html>.

Vacuna de la polio

La poliomielitis fue erradicada del hemisferio occidental en 1991 y sigue siendo endémica en 3 países (Afganistán, Nigeria y Pakistán), con países circundantes adicionales en riesgo de importación de la enfermedad. El calendario de vacunación frente a la polio en Estados Unidos es en la actualidad un régimen de cuatro dosis de poliovirus inactivado (VPI) (v. cap. 197). Los niños que viajan deben comenzar la serie VPI a una edad tan temprana como 6 semanas (para un calendario de dosificación acelerado para niños, v. fig. 197.2). No se conoce la duración de la inmunidad conferida por la VPI; por tanto, se recomienda una dosis de recuerdo única de VPI para los adolescentes y adultos previamente vacunados que viajen a áreas con polio endémica si han transcurrido aproximadamente 10 años desde que completaron la serie primaria. En Estados Unidos no se dispone ya de la vacuna de poliovirus oral.

Varicela

Todos los niños a partir de los 12 meses de edad que no tengan historia de vacunación frente a la varicela deben ser vacunados a menos que haya una contraindicación a la vacunación (v. cap. 197). Los lactantes <6 meses de edad están protegidos generalmente por anticuerpos de la madre. Todos los niños requieren en la actualidad 2 dosis, la primera a los 12 meses de edad y la segunda a los 4-6 años de edad. La segunda dosis se puede administrar ya una vez transcurridos 3 meses después de la primera dosis. En los niños no vacunados de 13 años de edad o más, la primera y la segunda dosis pueden estar separadas por un intervalo de 4 semanas.

VACUNACIONES ESPECIALIZADAS EN LOS VIAJES PEDIÁTRICOS

En la tabla 200.1 se resumen las dosis y las restricciones por edad de las vacunas que se administran específicamente a niños que realizan viajes internacionales.

Cólera

El cólera está presente en muchos países de ingresos económicos bajos y medios, pero el riesgo de infección en personas que viajan a estos países es extremadamente bajo. Actualmente no se dispone en Estados Unidos de vacuna frente al cólera para las personas que viajan, aunque se dispone de una vacuna eficaz en otros países. Los viajeros que llegan a países donde se han descrito brotes de cólera están en situación de mínimo riesgo de contraer el cólera si toman unas precauciones de seguridad en relación con las comidas y bebidas y realizan frecuentes lavados de manos. En la actualidad no hay país o territorio que requiera la vacunación frente al cólera como condición para su entrada.

Vacunación frente a la hepatitis A e inmunoglobulina postexposición

El virus de la hepatitis A (VHA) es endémico en la mayor parte del mundo y los viajeros se hallan en riesgo, incluso si su viaje se restringe a las rutas turísticas habituales. La infección por el VHA puede deberse a la ingesta de marisco recogido en aguas contaminadas, a comer verduras o frutas no lavadas o a comer alimentos preparados por un portador asintomático del VHA. Los niños jóvenes infectados por el VHA están con frecuencia asintomáticos, pero pueden transmitir la infección a niños mayores y adultos no vacunados, que tienen una mayor probabilidad de padecer la hepatitis clínica. Hay unas pocas áreas que no comportan riesgo de infección por el VHA y, por tanto, se recomienda la inmunización para todos los viajeros. Se recomienda la vacuna de la hepatitis A (HepA) en Estados Unidos para la inmunización universal de todos los niños de 12 meses de edad o mayores, administrada en forma de 2 dosis con un intervalo de 6 meses entre ellas. Una única dosis de HepA administrada a los viajeros proporciona una protección adecuada en la mayoría de los casos. Se desarrolla una inmunidad protectora al cabo de 2 semanas de la dosis inicial de la vacuna. En Estados Unidos se dispone de una vacuna combinada de 3 dosis con HepA y vacuna contra la hepatitis B (HepB) (Twinrix, Glaxo-SmithKline), pero su autorización solo cubre el uso en personas de más de 18 años de edad. Está autorizada la combinación pediátrica de HepA-HepB (Twinrix-Junior, GlaxoSmithKline) para su empleo en niños de 1-18 años de edad en Canadá y Europa.

Los niños menores de 1 año de edad están en situación de menor riesgo de infección clínica por el VHA, especialmente si son amamantados o residen en áreas con agua segura para la reconstitución de la fórmula. Algunos expertos recomiendan el empleo de Ig i.m. preexposición en niños de menos de 6 meses de edad que realizan viajes internacionales a destinos de mayor riesgo, sobre todos destinos o regiones con escasos ingresos económicos o en los que están limitadas las condiciones higiénicas o sanitarias. Sin embargo, la administración de Ig disminuye la inmunogenicidad de las vacunas de virus vivos, en particular la vacuna del sarampión, que puede requerirse para viajeros pediátricos. La vacunación frente al sarampión debe producirse 2 o más semanas antes de cualquier administración de Ig y se sugiere un intervalo de 3 meses entre la administración de Ig y la posterior inmunización frente al sarampión.

Como los países con sarampión endémico con frecuencia se superponen con destinos del viaje de mayor riesgo para la infección por el VHA, se recomienda la vacuna HepA a los lactantes viajeros de 6-11 meses de edad. Varios estudios demuestran que los lactantes de tan solo 6 meses de edad desarrollan anticuerpos después de la HepA, especialmente si no hay anticuerpos maternos interferentes a partir de una vacunación o enfermedad previa de la madre. Existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria más duradera a la vacunación frente a la hepatitis A, sobre todo en la fase tardía de la lactancia, cuando son menores las potenciales concentraciones de anticuerpos maternos interferentes. Si se administra en fase temprana la vacuna HepA en vez de Ig a lactantes viajeros (edad 6-11 meses), no debe contar en la serie de vacunación de 2 dosis de rutina. Igual que sucede con la vacunación frente al SPR, se debe tomar una decisión informada, de modo que los padres sopesen el riesgo de enfermedad asociada al viaje y los efectos secundarios de la vacuna con el posible beneficio protector para el lactante viajero.

Encefalitis japonesa

La encefalitis japonesa es una enfermedad transmitida por mosquitos en muchas zonas rurales de Asia, especialmente en áreas granjeras rurales. Aunque es una causa principal de encefalitis prevenible por vacuna en niños en muchos países asiáticos y partes de los países occidentales del Pacífico, el riesgo de enfermedad a los viajeros no inmunes es bajo. Puede encontrarse un mapa que muestra donde se transmite la encefalitis japonesa en <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/japanese-encephalitis>.

La mayoría de las infecciones humanas por el **virus de la encefalitis japonesa** (VEJ) son asintomáticas y menos del 1% de los individuos desarrollan enfermedad clínica. En la enfermedad sintomática, la mortalidad es del 20-30% y la incidencia de secuelas neurológicas o psiquiátricas en los supervivientes es del 30-50%. El riesgo de la enfermedad por el VEJ para los viajeros pediátricos es desconocido, pero, entre todos los viajeros, se estima que es de menos de 1 caso/millón de viajeros a Asia. Sin embargo, si se reside en un área rural con transmisión activa del VEJ en la temporada de lluvias, el riesgo puede aumentar hasta 5-50 casos por cada 100.000 personas y año. Se piensa que el riesgo de neuropatía en la encefalitis japonesa después de la transmisión por picadura de mosquito es mayor en los niños que en los adultos. La enfermedad se observa principalmente de junio a septiembre en las zonas templadas y a lo largo de todo el año en las tropicales. Se recomienda la vacunación para los viajeros que piensan visitar durante más de 1 mes zonas rurales de Asia donde la enfermedad es endémica, especialmente zonas de arroz o de granjas de cerdos. Se recomienda la vacunación en el caso de visitas más cortas a dichas zonas si el viajero va a estar casi siempre al aire libre (p. ej., camping o excursiones a pie). Puede reducirse en gran medida el riesgo de infección siguiendo las precauciones estándar para evitar las picaduras de mosquito.

La vacuna de la encefalitis japonesa derivada de cultivo de células Vero inactivadas (Ixiaro) ha sustituido a la antigua vacuna derivada de cerebro de ratón inactivada (JE-VAX), que ya no se fabrica. La eficacia de la vacuna Ixiaro frente a la encefalitis japonesa es >95% en los adultos que reciben 2 dosis administradas con un intervalo de 28 días. Se ha ampliado el rango de edad para la vacuna autorizada de la encefalitis japonesa para incluir a los niños de hasta 2 meses de edad, con una dosis administrada en los días 0 y 28.

Vacunas meningocócicas

En la actualidad se dispone de 3 formas de vacuna meningocócica en Estados Unidos: una vacuna de polisacárido tetravalente A/C/Y/W-135 (Menomune), 2 vacunas conjugadas tetravalentes A/C/Y/W-135, MenACWY-CRM (Menveo) y MenACWY-D (Menactra), y dos vacunas contra el meningoco B (Bexsero, Trumenba).

Los niños que viajan a los países ecuatoriales del África subsahariana donde la incidencia de enfermedad meningocócica (especialmente del

Tabla 200.1

Vacunas del viajero infantiles

VACUNA	FORMULACIÓN	VÍA Y DOSIS	CALENDARIO	INDICACIONES	COMENTARIOS
Hepatitis A	Pediátrica: Havrix (GlaxoSmithKline); 720 EU VAQTA (Merck); 25 U Adulto: Havrix (GlaxoSmithKline); 1440 EU VAQTA (Merck); 50 U	i.m.; 0,5 ml i.m.; 1,0 ml	Serie primaria: 2 dosis, separadas entre sí 6-18 meses Refuerzo: no recomendado actualmente Serie primaria: 2 dosis, separadas entre sí 6-18 meses Refuerzo: no recomendado actualmente	Niños >6 meses de edad Adultos ≥19 años de edad	Vacuna inactivada Probablemente confiera protección durante toda la vida Vacuna inactivada Probablemente confiera protección durante toda la vida
Hepatitis A y B	Twinrix (GlaxoSmithKline)	i.m.; 1,0 ml	Serie primaria: 3 dosis a los 0, 1 y 6 meses Calendario acelerado: 0, 7 y 21 días; 4. ^a dosis 12 meses después Refuerzos: no necesarios	Adultos ≥18 años de edad	Vacuna inactivada Probablemente confiera protección durante toda la vida El calendario acelerado tiene la misma eficacia
Inmunoglobulina humana	Inyectable	i.m.	Viaje de hasta 1 mes de duración: 0,1 ml/kg Viaje de hasta 2 meses de duración: 0,2 ml/kg Viaje de 2 meses o más: 0,2 ml/kg (repetir cada 2 meses)	Lactantes <1 año de edad	Inmunizaciones pasivas contra la hepatitis A Su uso requiere que se retrasen las vacunaciones de sarampión y varicela (al menos 3 meses)
Virus de la encefalitis japonesa (VEJ)	Inactivada: Ixiaro (Intercell USA)	i.m. 2 meses a <3 años de edad: 0,25 ml ≥3 años de edad: 0,5 ml	Serie primaria: 2 dosis los días 0 y 28 Refuerzo: 1 dosis 1 año después si se espera exposición al VEJ	Viaje a áreas de alto riesgo; estancias prolongadas	La recomendación del refuerzo se extrapolala de la recomendación en personas de ≥17 años de edad
Meningocócica de polisacárido	Tetravalente: A, C, Y, W135	s.c.; 0,5 ml	Serie primaria: dosis única Refuerzo: 5 años en personas de ≥4 años de edad; 2-3 años en niños de 2-4 años de edad	≥2 años de edad	Necesaria para entrar en Arabia Saudita durante la Hajj Se recomienda en viajeros que visitan el «cinturón de meningitis» del África subsahariana durante los meses secos Esta vacuna se usa poco en Estados Unidos porque las vacunas conjugadas son más inmunogénicas
Meningocócica conjugada	Tetravalente: ACWY-D: Menactra (Sanofi Pasteur)	i.m.; 0,5 ml	Niños de 9-23 meses de edad: 2 dosis separadas entre sí 3 meses 2-55 años de edad: 1 dosis	Vacunación sistemática en Estados Unidos a los ≥11-12 años de edad, se recomienda refuerzo 5 años después	Necesaria para entrar en Arabia Saudita durante la Hajj Se recomienda en viajeros que visitan el «cinturón de meningitis» del África subsahariana durante los meses secos No se debe usar esta vacuna en lactantes de <9 meses de edad porque puede interferir con la producción de anticuerpos por la vacuna antineumocócica conjugada
	Tetravalente: ACWY-CRM: Mencevo (Novartis)	i.m.; 0,5 ml	Niños que inician la vacunación a los 2 meses: dosis a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad Niños que inician la vacunación a los 7-23 meses de edad: 2 dosis, la 2. ^a después de los 2 años de edad y al menos 3 meses después de la 1. ^a dosis	Vacunación sistemática en Estados Unidos a los ≥11-12 años de edad, se recomienda refuerzo 5 años después	Necesaria para entrar en Arabia Saudita durante la Hajj Se recomienda en viajeros que visitan el «cinturón de meningitis» del África subsahariana durante los meses secos
Rabia	Inactivada	i.m.; 1,0 ml	Serie preexposición: 3 dosis los días 0, 7 y 21 o 28 Refuerzo: depende de la categoría de riesgo y el estudio serológico Postexposición: inmunoglobulina antirrábica; día 0; vacunas los días 0, 3, 7 y 14; se recomienda la 5. ^a dosis el día 28 si el paciente está inmunodeprimido		Valorar en viajeros jóvenes que planean estancias prolongadas; especialmente lejos de centros urbanos grandes con sistemas de asistencia médica adecuados y aeropuerto

Tabla 200.1 Vacunas del viajero infantiles (cont.)

VACUNA	FORMULACIÓN	VÍA Y DOSIS	CALENDARIO	INDICACIONES	COMENTARIOS
Fiebre tifoidea	Viva atenuada Ty21a1	Oral	1 cápsula a días alternos hasta 4 dosis Refuerzos: cada 5 años	Personas de ≥6 años de edad	Si no se completa la secuencia de la serie, se deben repetir las 4 dosis Contraindicada en personas inmunodeprimidas. No se puede tomar con bebidas calientes. La persona no debe estar tomando antibióticos
	Inyectable Antígeno polisacárido Vi	i.m.; 0,5 ml	Serie primaria: 1 dosis Refuerzo: cada 2 años	Personas de ≥2 años de edad	
Fiebre amarilla	Viva inyectable	s.c.; 0,5 ml	Serie primaria: 1 dosis La dosis se debe administrar al menos 10 días antes de la llegada a la zona de riesgo Refuerzo: ya no es requerido por la OMS Viajeros de Estados Unidos: se recomienda cada 10 años en viajeros de alto riesgo	≥9 meses de edad	Contraindicada en personas inmunodeprimidas. Evitar durante la lactancia y en madres lactantes, salvo que no se pueda evitar el viaje de alto riesgo Contraindicada en lactantes de <4 meses de edad Evitar en personas con trastornos del timo Lactantes de 6-8 meses de edad: valorar la vacunación con precaución si no se puede evitar el riesgo o el viaje; consultar con especialistas en medicina de viajes Precaución en personas de ≥60 años de edad (riesgo elevado de infección relacionada con la vacuna) Requiere certificado oficial de vacunación

i.m., intramuscular; s.c., subcutánea; OMS, Organización Mundial de la Salud.

grupo A) es muy elevada deben recibir una vacuna tetravalente frente a *Neisseria meningitidis*, especialmente si el viaje es prolongado o se produce durante la estación seca de diciembre a junio. El riesgo es muy elevado en el cinturón de la meningitis del África subsahariana¹², con tasas de enfermedad meningocócica en regiones endémicas que alcanzan los 1.000 casos por 100.000 habitantes al año. Los programas vigentes de vacunación de poblaciones residentes con una vacuna monovalente contra el grupo A en áreas muy endémicas ha llevado a una reducción de los casos de enfermedad invasiva. Los niños de 9-23 meses de edad que viajan a estos países de África ecatorial donde la enfermedad meningocócica es hiperendémica o endémica deben recibir una serie de 2 dosis de MenACWY-D, con un intervalo de 8-12 semanas. Los lactantes de tan solo 2 meses de edad pueden recibir la vacuna MenACWY-CRM, con administración de las dosis a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad. Si el niño tiene de 7 a 23 meses de edad, se administran dos dosis de la vacuna separadas entre sí 8 semanas. Se prefiere la vacuna conjugada en niños sobre la vacuna de polisacárido, menos eficaz. Se deben administrar dosis de recuerdo de la vacuna conjugada A/C/Y/W-135 cada 3-5 años en los viajeros que vuelven a áreas endémicas, dependiendo de la edad del viajero pediátrico. Los profesionales sanitarios podrían desear considerar la vacunación meningocócica en otros viajeros pediátricos, especialmente si hay un viaje remoto o rural a países con ingresos bajos con un acceso limitado a la atención sanitaria, ya que pueden producirse brotes meningocócicos en cualquier parte del mundo. También se necesita una prueba de haber recibido la vacunación meningocócica tetravalente en los individuos que viajan a Arabia Saudí, por motivo de las peregrinaciones anuales del Hajj o Umrah.

Los serogrupos A y C se asocian a menudo con epidemias de meningitis en el África subsahariana, especialmente en el «cinturón de la meningitis» de África ecatorial durante los meses de la estación seca (diciembre a junio). Los serogrupos Y W-135 también se han encontrado en brotes

meningocócicos. El serogrupo B se asocia con más casos esporádicos de enfermedad meningocócica invasiva en países industrializados, incluido Estados Unidos. Actualmente no se recomienda la vacunación sistemática de los viajeros con la vacuna contra el meningococo B. Se puede encontrar información adicional sobre los regímenes de vacunación meningocócica y sobre los intervalos de los recuerdos en la página web de los CDC (<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/mening/default.html>).

Rabia

La rabia es endémica en la mayoría de los países de África, Asia y América Central y del Sur. Los niños tienen un riesgo especial, porque tienen una menor probabilidad de contar que han sido mordidos y porque las mordeduras en la cara son más habituales en ellos. La rabia tiene el potencial de un periodo de latencia extendido (meses) y es uniformemente fatal una vez que aparecen los síntomas clínicos. Se recomienda la **profilaxis preexposición** en los niños ambulatorios con viajes largos a regiones de alto riesgo, especialmente niños expatriados y niños más pequeños que viajan a áreas rurales en las que es endémica la rabia enzootica de los perros o que viven en ellas. También debe considerarse la vacunación preexposición en los viajeros de aventura (excursionistas, motoristas), individuos que probablemente se pongan en contacto con vectores de la rabia (es decir, estudiantes que trabajan en conservación de animales o de murciélagos) o viajeros con itinerarios por las regiones con rabia endémica donde podría no disponerse de una profilaxis postexposición eficaz después de una mordedura animal. La mayoría de las mordeduras de animales en un área con rabia endémica deben considerarse una urgencia médica, en especial las mordeduras de perros extraviados, otros carnívoros y murciélagos. Un lavado inmediato de la herida debe seguirse de una rápida administración de profilaxis antirrábica postexposición adecuada en un centro médico. Se requiere **profilaxis postexposición** incluso en personas que recibieron vacunación preexposición. Los algoritmos para la vacunación preexposición y postexposición son los mismos, con independencia de la edad del paciente.

¹²V. el mapa en <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/meningococcal-disease>.

En todo el mundo existen numerosas formulaciones de vacuna antirrábica. En Estados Unidos se dispone de 2 vacunas antirrábicas: vacuna de células diploides humanas (HDCV; Imovax, Sanofi Pasteur, S.A.) y vacuna de células de embrión de pollo purificadas (PCEC; RabAvert, Novartis). La profilaxis preexposición se administra por vía i.m. (HDCV o PCEC) en forma de 3 dosis (1 ml) en los días 0, 7 y 21 o 28.

La profilaxis postexposición se administra en forma de 4 dosis (1 ml) de la vacuna HDCV o PCEC por vía i.m. en los días 0, 3, 7 y 14. Se recomienda una quinta dosis el día 28 en personas inmunodeprimidas. Se recomiendan 2 dosis (1 ml) por vía i.m. en los días 0 y 3 en personas vacunadas previamente. Las personas no vacunadas previamente deben recibir también **Ig frente a la rabia (IGR)** (20 UI/kg), con tanta dosis como sea posible infiltrada alrededor del sitio de la herida en el momento de la profilaxis postexposición inicial. Las personas previamente vacunadas no necesitan IGR. Aún se utilizan preparaciones de IGR equina no purificadas o purificadas en algunos países con ingresos de bajos a medios y se asocian con un mayor riesgo de reacciones graves, como la enfermedad del suero y anafilaxia. Igualmente, no siempre se dispone en el extranjero de vacunas purificadas derivadas de cultivo celular; los viajeros deben saber que cualquier vacuna antirrábica derivada de tejido neural comporta un mayor riesgo de reacciones adversas, con frecuencia con secuelas neurológicas. Si la profilaxis de la rabia se inicia en el extranjero, al regreso deben comprobarse los títulos neutralizantes y completarse con una vacuna derivada de cultivo celular. Si no puede proporcionarse profilaxis antirrábica en el extranjero, los niños con mordeduras de alto riesgo (p. ej., de perros extraídos) deben ser trasladados de urgencia a un sitio donde puedan recibir profilaxis, ya que las vacunaciones deben comenzarse tan pronto como sea posible después de la mordedura e idealmente en menos de 24 horas. Los lactantes y niños pequeños responden bien a la vacuna antirrábica, y ambas vacunaciones, preexposición y postexposición, pueden darse a cualquier edad, con empleo de la misma dosis y el mismo calendario que en los adultos. Los viajeros individuales que simultáneamente reciban **mefloquina** o **cloroquina** pueden tener reacciones inmunitarias limitadas a la vacuna antirrábica intradérmica (i.d.) y deben ser vacunados por vía i.m. Actualmente no se recomienda la vía de administración i.d. en Estados Unidos.

Tuberculosis

El riesgo de tuberculosis en el viajero típico es bajo. Es controvertida la prueba cutánea de la tuberculosis antes y después del viaje y debe realizarse de modo individual dependiendo del itinerario, la duración y las actividades (es decir, trabajo en un marco hospitalario). La inmunización con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) es incluso más controvertida. La vacuna BCG tiene una eficacia variable para reducir la enfermedad de la tuberculosis grave en los lactantes y niños pequeños, no está disponible en Estados Unidos y por lo general no está recomendada en los viajeros pediátricos. Puede prevenirse la infección por *Mycobacterium bovis* evitando el consumo de productos lácteos no pasteurizados.

Fiebre tifoidea

La infección por *Salmonella typhi*, o **fiebre tifoidea**, es frecuente en muchos países de ingresos de bajos a medios de Asia, África y América Latina (v. cap. 225). Se recomienda la vacunación antitifoidea en la mayoría de los niños de 2 o más años de edad que viajen al subcontinente indio, ya que la incidencia de fiebre tifoidea es 10-100 veces mayor en los viajeros que van al subcontinente indio que en los que van al resto de destinos. Se debe considerar firmemente la vacunación en otras personas que viajan a países con ingresos de bajos a medios, sobre todo si son viajeros VAF, carecen de acceso a agua y alimentos limpios fiables, el viaje es de gran duración o suelen querer probar comidas exóticas.

Se recomiendan dos vacunas antitifoideas, la vacuna Vi-polisacárido i.m. y la vacuna oral de la cepa Ty21a viva atenuada para su empleo en niños en Estados Unidos. Ambas producen una respuesta protectora en el 50-80% de los receptores. La vacuna contra Ty21a puede ofrecer protección parcial frente a *Salmonella paratyphi*, otra causa de fiebre entérica. Los viajeros que hayan sido diagnosticados previamente de «fiebre tifoidea» deben recibir aún vacunación, ya que la infección pasada no confiere inmunidad a largo plazo.

La vacuna Vi-polisacárido i.m. está autorizada para su uso en niños de 2 o más años de edad. Puede administrarse en cualquier momento antes de partir, pero idealmente debe administrarse 2 semanas antes del viaje, con un recuerdo requerido 2-3 años después. La vacuna oral Ty21a solo puede utilizarse en niños de 6 años o más y se da en 4 dosis durante un periodo de 1 semana. Las cápsulas con recubrimiento entérico han de tomarse con una bebida fría o a temperatura ambiente, al menos

1 hora antes de la comida, en días alternos hasta completar las cuatro dosis. Las cápsulas antitifoideas orales han de mantenerse refrigeradas (no congeladas). Nunca se deben partir las cápsulas, ya que la eficacia de la vacuna depende de que se traguen enteras con el fin de no verse afectadas por el contenido ácido gástrico. La vacuna oral se asocia con una respuesta inmunitaria durante 5-7 años (dependiendo del etiquetado nacional). Los antibióticos inhiben la respuesta inmunitaria a la vacuna oral Ty21a. No debe administrarse la vacuna hasta 72 horas después de la última dosis de antibiótico y se han de evitar los antibióticos hasta 7 días después de haber completado la serie vacunal. Los estudios realizados demuestran que la mefloquina, la cloroquina y la atovacauna-praguinal pueden administrarse junto con la vacuna oral Ty21a sin verse afectada la inmunogenicidad de la vacuna. La vacuna oral Ty21a no debe administrarse a niños inmunodeprimidos; estos niños deben recibir la vacuna Vi-polisacárido i.m.

Fiebre amarilla

La fiebre amarilla (v. cap. 296) es una enfermedad vírica transmitida por mosquitos que se parece a otras fiebres hemorrágicas (v. cap. 297) pero con mayor afectación hepática. Esta enfermedad está presente en las áreas tropicales de Sudamérica y África.

La vacuna contra la fiebre amarilla está indicada en los niños mayores de 9 meses que viajan a una zona endémica. En muchos países, esta vacuna es obligatoria por ley para los viajeros que proceden de zonas endémicas, y algunos países africanos exigen el certificado de vacunación a todos los viajeros que entran en el país. Las actuales recomendaciones a este respecto pueden conseguirse a través de los servicios de salud locales o estatales o a través de la Division of Vector-Borne Infectious Diseases de los CDC (800-232-4636; <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/yellow-fever>). La mayoría de los países aceptan la exención médica de los niños que son demasiado pequeños para ser vacunados (<6 meses de edad) y de las personas con una contraindicación para la vacunación. Se puede vacunar a los niños con infección por VIH asintomática si no puede evitarse la exposición al virus de la fiebre amarilla (VFA).

La vacuna de la fiebre amarilla (0,5 ml por vía subcutánea), una vacuna viva atenuada (cepa 17D) desarrollada en embrión de pollo, es segura y muy eficaz en los niños mayores de 9 meses, pero en los lactantes pequeños se asocia a un riesgo muy elevado de encefalitis asociada a la vacuna (0,5-4/1.000) y otras reacciones graves. Nunca debe administrarse a lactantes menores de 6 meses; los lactantes de 6-8 meses únicamente deben vacunarse tras consultar con los CDC o un experto en medicina de viajes para valorar la epidemiología actual, el itinerario del viaje y la duración y si la exposición al VFA es mayor que los riesgos de la vacuna. En los niños de más de 9 meses de edad son infrecuentes los efectos adversos, aunque se ha descrito enfermedad neurotrópica y viscerotrópica asociada con la vacuna. El riesgo de estas reacciones es mayor en los que tienen afeción tímica, alteración del estado inmunitario, edad >60 años o esclerosis múltiple y en lactantes <9 meses de edad (enfermedad neurotrópica). Por lo general está contraindicada la vacunación frente a la fiebre amarilla en el embarazo y en las madres que amamantan a su hijo, a menos que sea inevitable un viaje largo a un área con fiebre amarilla endémica.

Los niños con inmunodeficiencia o con un estado de inmunosupresión, un trastorno o disfunción tímica (p. ej., síndrome de DiGeorge) o antecedentes de reacciones anafilácticas al huevo no deben recibir la vacuna de la fiebre amarilla. Se desarrolla una inmunidad persistente a largo plazo, quizás durante toda la vida, con esta vacuna. Desde julio de 2016 la OMS y los países que siguen las regulaciones sanitarias internacionales ya no requieren la revacunación cada 10 años. Sin embargo, se debe vacunar cada 10 años a las personas que viajen a áreas de alto riesgo con transmisión activa de la fiebre amarilla y que prevean estancias frecuentes o prolongadas.

DIARREA DEL VIAJERO

La ingestión de alimentos o agua contaminados hace que la diarrea asociada al viaje sea el problema de salud más frecuente en los viajeros internacionales. La diarrea del viajero, que se caracteriza por el aumento del doble o más de la frecuencia de deposiciones no formadas, aparece hasta en un 40% de las personas que viajan al extranjero (v. cap. 366.1). Los niños, especialmente los menores de 3 años, tienen una incidencia más alta de diarrea, con síntomas más graves y más prolongados que los adultos, con una tasa de ataque descrita del 60% en los menores de 3 años en un estudio.

Un factor de riesgo muy importante de la diarrea del viajero es el país de destino. Las zonas de alto riesgo (tasas de ataque del 25-50%) son las naciones con ingresos de bajos a medios de Latinoamérica, África, Oriente

Medio y Asia. Existe un riesgo intermedio en los países del Mediterráneo, China e Israel. Entre las áreas de riesgo bajo se incluyen Norteamérica, Europa septentrional, Australia y Nueva Zelanda. Los patógenos diarréicos de transmisión fecal-oral que contraen los niños durante el viaje son similares a los contraídos por los adultos y entre ellos se incluyen *Escherichia coli* enterotoxigénico y enteroagregante, *Campylobacter*, *Salmonella* (serotipos no tifoideos predominantemente) y *Shigella*. Los protozoos intestinales son una causa mucho menos frecuente de diarrea del viajero que los patógenos bacterianos (*Giardia lamblia* es la causa protozoaria más frecuente de diarrea persistente). Los protozoos menos comunes asociados con diarrea del viajero son especies de *Cryptosporidium*, *Entamoeba histolytica* y *Cyclospora*. Las infecciones virales, sobre todo infecciones por rotavirus y norovirus, pueden causar también diarrea asociada al viaje en niños. Los clínicos deben ser conscientes de que no todas las enfermedades diarreicas se transmiten por alimentos o por agua; los niños febriles con paludismo pueden también tener vómitos y/o diarrea no sanguinolenta y pueden ser diagnosticados de modo erróneo de diarrea del viajero.

Guía para la prevención de la diarrea del viajero

La higiene de los alimentos y del agua sigue siendo unas de las medidas importantes para reducir la incidencia de diarrea del viajero en niños. Sin embargo, crear unas largas listas de alimentos para evitar u ofrecer el simple consejo popular de «hervir, pelar, cocinar u olvidar» es por lo general un método ineficaz para reducir la diarrea del viajero. La mayoría de los estudios muestran que estos tipos de directrices de la alimentación son difíciles de mantener y pueden tener poca repercusión sobre la incidencia de la diarrea del viajero. En estudios en adultos, el riesgo de desarrollo de diarrea del viajero parece asociarse más con *dónde comes* que con *qué comes*. Comer en la casa de un familiar o amigo es por lo general más seguro que comer en un restaurante, donde puede faltar higiene en la cocina del restaurante o una refrigeración adecuada, y donde puede ser esporádico el lavado de manos de los empleados.

En general, los profesionales sanitarios que se ocupan de la medicina de viajes pueden proporcionar un cierto sentido común sobre cómo aconsejar a las familias que viajan en relación con los alimentos y el agua. Por lo general, el agua hervida o embotellada, las bebidas calientes y los refrescos enlatados o embotellados se pueden consumir con seguridad. Debe evitarse el hielo. En los países de ingresos de bajos a medios, el agua corriente no es por lo general segura para beber o para limpiarse los dientes. Hervir el agua durante 1 minuto o más (o 3 minutos en altitudes superiores a 2.000 metros) sigue siendo un método fiable para desinfectarla. Casi siempre es seguro comer el alimento que ha sido bien cocinado y servido caliente. Los alimentos secos, como las pastas, los panes y las galletas, por lo general se pueden comer con seguridad. Siempre se debe evitar la leche u otros productos lácteos (queso) no pasteurizados. Se debe fomentar la lactancia materna en el caso de los niños de corta edad, especialmente lactantes <6 meses de edad, para reducir la exposición al agua/fórmula contaminada. Se debe recordar a todos los niños que se laven las manos antes de comer y después de jugar con tierra o con animales. No se recomiendan en los niños los agentes quimioprofilácticos para la diarrea del viajero.

Tratamiento de la diarrea del viajero

La deshidratación es la principal amenaza que plantea una enfermedad diarréica en un niño pequeño. Se debe concienciar a los padres de los síntomas y signos de deshidratación y se les deben dar instrucciones sobre cómo administrar soluciones de rehidratación. Deben formar parte del equipo de viaje del niño las bolsitas de **solución de rehidratación oral** preembaladas de la OMS, que se pueden adquirir en farmacias en casi todos los países de ingresos de bajos a medios. La solución de rehidratación oral debe mezclarse según las indicaciones con agua embotellada o hervida y administrar lentamente al niño, según tolerancia, mientras persistan los síntomas.

Se debe evitar el empleo de **fármacos que reducen la motilidad**, como el difenoxilato y la loperamida, en lactantes y niños jóvenes. La American Academy of Pediatrics (AAP) no recomienda su empleo de rutina en la gastroenteritis aguda. El empleo de reductores de la motilidad puede ser beneficioso en niños mayores y adolescentes afebriles con diarrea del viajero no sanguinolenta. En general, los reductores de la motilidad no deben distraer a los padres de dar una solución de rehidratación oral frecuente, ya que las pérdidas de líquido intestinal activas probablemente continúen a pesar de una disminución de las deposiciones. Debe evitarse el subsalicilato de bismuto para la gastroenteritis aguda por la posible toxicidad y el síndrome de Reye.

Tratamiento antibiótico presuntivo

La **rehidratación oral** es el pilar principal del tratamiento de la diarrea del viajero en pediatría. Sin embargo, se deben prescribir antibióticos en el caso del viajero pediátrico, con instrucciones a los padres de comenzar el tratamiento presuntivo al principio de la enfermedad diarreica. Los antibióticos sistémicos pueden acortar la duración e intensidad de la enfermedad diarreica, especialmente si se comienza la administración de antibióticos presuntivos inmediatamente después del comienzo de la diarrea del viajero. En los niños, el fármaco de elección es la **azitromicina** (10 mg/kg una vez al día durante 3 días, con una dosis máxima diaria de 500 mg). El **ciprofloxacino** (10 mg/kg por dosis dos veces al día durante 3 días, con una dosis máxima de 500 mg dos veces al día) es una alternativa en niños >1 año de edad, pero no debe prescribirse a los que se dirijan al subcontinente indio o al sudeste asiático, donde es común la resistencia a las fluoroquinolonas. Las cepas de *E. coli* productoras de la toxina Shiga, como *E. coli* O157:H7, son una causa extraordinariamente infrecuente de diarrea del viajero pediátrica en países no industrializados, y el beneficio de un tratamiento antibiótico presuntivo en los niños viajeros, incluso con diarrea sanguinolenta, sobrepasa típicamente el bajo riesgo de padecer el síndrome hemolítico-urémico. Los padres deben saber que el tratamiento de la diarrea del viajero con antibióticos se ha asociado a colonización por organismos con elevados niveles de resistencia, como Enterobacteriaceae productores de β-lactamasas de espectro extendido. Estos microorganismos podrían producir posteriormente infecciones, tras haber vuelto al hogar.

La azitromicina es muy eficaz frente a la mayoría de los patógenos bacterianos que causan diarrea del viajero y es el antibiótico preferido entre los muchos expertos en viajes. La azitromicina puede prescribirse en forma de polvo que puede reconstituirse con agua segura en una suspensión líquida cuando sea necesario. No se debe prescribir amoxicilina, trimetoprima-sulfametoazol (cotrimoxazol) y eritromicina para el autotratamiento de la diarrea del viajero debido a la resistencia generalizada entre los patógenos diarréicos. La diarrea del viajero que da lugar a heces sanguinolentas, fiebre alta persistente, escalofríos y contracturas musculares sistémicas, dolor abdominal intenso o localizado, o pérdidas hídricas continuas debe ser objeto de una evaluación médica adicional.

INFECCIONES TRANSMITIDAS POR INSECTOS

Las infecciones transmitidas por insectos frente a las que los niños viajeros presentan mayor riesgo comprenden paludismo, dengue, chikungunya, fiebre amarilla, Zika y encefalitis japonesa, dependiendo del área del viaje. El **paludismo** se transmite por los mosquitos *Anopheles*, que pican por la noche, mientras que el **dengue** se produce por picaduras de especies de mosquitos (*Culex*, *Aedes*) activas predominantemente durante el día. Se debe alentar a las familias a que protejan a los hijos frente a los mosquitos picadores durante el día y la noche, ya que muchas regiones del mundo en las que se encuentra el paludismo tienen también enfermedades transmitidas por mosquitos que pican durante el día (dengue, Zika, chikungunya). Se debe asesorar a adolescentes y adultos jóvenes activos sexualmente sobre los riesgos de viajar a regiones en las que el virus Zika es endémico en la época de máxima incidencia. Además de la prevención de las picaduras de insecto con repelentes de insectos, se deben comentar con las viajeras los métodos anticonceptivos.

Puede reducirse la exposición a los insectos con un atuendo apropiado y utilizando repelentes de insectos que contengan *N,N*-diethyl-m-toluamida (DEET) o picaridina. La AAP recomienda evitar los repelentes que contienen DEET en niños <2 meses de edad. Se han descrito reacciones neurológicas infrecuentes en niños muy pequeños con exposición a aplicaciones frecuentes e inapropiadas de repelentes que contienen DEET (>10 veces al día) o que han chupado DEET. Es preciso aplicar concentraciones del 25-30% de DEET cada 4-6 horas según necesidades, mientras que DEET a concentraciones del 5-7% proporciona solamente 1-2 horas de tiempo de protección. Unas concentraciones de DEET >40-50% no confieren una protección sustancialmente más prolongada en niños y no se recomiendan.

La **picaridina** no tiene aroma, es eficaz y por lo general se tolera bien en la piel expuesta y la cara. Tiene una eficacia similar a la de DEET, pero con una menor irritación por inhalación o dérmica. La picaridina a concentraciones del 20% o mayores proporciona una protección adecuada frente a mosquitos *Anopheles* que tienen el potencial de transmitir el paludismo. Cuando se aplica un filtro solar y repelentes de insectos, el filtro solar debe aplicarse en primer lugar, seguido de DEET o picaridina.

Aplicar pulverizaciones o tratar la ropa con **permetrina**, un piretroide sintético, es un método seguro y eficaz para reducir aún más las picaduras

de insectos en los niños. Puede aplicarse la permethrina directamente a la ropa, mosquiteros, zapatos y sombreros y debe dejarse que se seque completamente antes de utilizarse. Como insecticida, la permethrina nunca debe aplicarse sobre la piel. Las prendas de vestir tratadas con permethrina retienen la actividad de repelencia e insecticida, incluso con lavados repetidos. Con el tiempo se necesitará volver a tratar la ropa para mantener la repelencia, según la etiqueta del producto. Los mosquiteros, sobre todo los impregnados con permethrina, disminuyen también el riesgo de picaduras de insectos, y se recomienda firmemente su uso en las áreas de paludismo.

QUIMIOPROFILAXIS DEL PALUDISMO

El paludismo, una infección transmitida por un mosquito, es la primera causa parasitaria de muerte infantil en todo el mundo (v. cap. 314). De las cuatro especies de *Plasmodium* que infectan al ser humano, *Plasmodium falciparum* causa la mayor morbilidad. Cada año, más de 8 millones de ciudadanos estadounidenses visitan zonas del mundo en las que el paludismo es endémico (África subsahariana, América Central y del Sur, India, sudeste asiático, Oceanía). Los niños registraron el 15-20% de los casos de paludismo importado en un estudio de la OMS en Europa. Debido al importante resurgimiento de esta enfermedad y al aumento de los viajes en familias con niños pequeños, cada vez es más frecuente que se solicite a los médicos de los países industrializados consejo respecto a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento del paludismo. Los factores de riesgo de paludismo grave y de muerte incluyen una observancia inadecuada de la quimioprofilaxis, retraso en la búsqueda de atención médica, retraso en el diagnóstico y estado no inmune, pero la mortalidad del paludismo importado sigue siendo <1% en los niños de países no endémicos. Los CDC mantienen información actualizada en <http://www.cdc.gov/malaria/travelers/index.htm>, así como en la línea telefónica del paludismo para los médicos (770-488-7788). Es importante comprobar esta información actualizada debido a que las recomendaciones de la profilaxis y el tratamiento se modifican frecuentemente como consecuencia de los cambios del riesgo de contraer paludismo en distintas partes del mundo, el patrón cambiante de resistencia de *Plasmodium* y la disponibilidad de nuevos antipalúdicos.

La evitación de los mosquitos y las barreras de protección contra ellos son una parte importante de la prevención del paludismo para los que viajan a zonas endémicas. El mosquito *Anopheles* se alimenta desde el crepúsculo al amanecer. Los viajeros deben permanecer en zonas bien vigiladas, llevar ropa que cubra la mayor parte del cuerpo, dormir bajo una mosquitera (mucho mejor una impregnada con permethrina) y utilizar repelentes de insectos con DEET durante estas horas. Se debe desaconsejar a los padres que lleven a un niño pequeño a un viaje que suponga exposición al atardecer o durante la noche en áreas endémicas de *P. falciparum*.

La quimioprofilaxis es la piedra angular de la prevención del paludismo en los niños y los adultos no inmunizados que viajan a zonas endémicas, pero no reemplaza a otras medidas protectoras. A menudo, los viajeros no suelen tomar la profilaxis antipalúdica tal como se ha prescrito o no la toman en absoluto. Es más probable que utilicen antipalúdicos profilácticos cuando los médicos les proporcionan recomendaciones y educación sanitaria adecuadas antes de partir. Sin embargo, en una encuesta solo el 14% de las personas que solicitaron consejo médico obtuvieron una información correcta sobre la prevención y la profilaxis del paludismo. Las familias con niños que visiten a amigos y familiares tienen una probabilidad particularmente menor de tomar profilaxis frente al paludismo o de buscar consejos médicos antes de realizar el viaje.

La resistencia de *P. falciparum* al fármaco quimioprotólico tradicional, la cloroquina, es generalizada en todo el mundo, y en muchas zonas deben utilizarse otros fármacos (tabla 200.2). Hay varios factores que deben tenerse en cuenta a la hora de elegir los fármacos adecuados para la quimioprofilaxis y los calendarios de administración, como la edad del niño, el itinerario del viaje (si el niño viajará a zonas de riesgo dentro de un país determinado y si en el país existe *P. falciparum* resistente a cloroquina), las vacunas que se han administrado, las reacciones alérgicas o de otro tipo a los antipalúdicos y la disponibilidad de atención médica durante el viaje.

Los niños que viajen a zonas con *P. falciparum* resistente a cloroquina pueden recibir mefloquina, atovacuona-proguanil o doxiciclina (si >8 años de edad) como profilaxis. En los viajes de menos de 4 semanas, el fármaco recomendado es atovacuona-proguanil, porque se administra por un corto período antes y después del viaje. La atovacuona-proguanil o la doxiciclina también se indican para los viajes de cualquier duración a la zona oeste de Camboya y a las fronteras de Tailandia con Camboya y Tailandia con Myanmar debido a la resistencia a la mefloquina en estas zonas. Para viajes de más de 4 semanas de duración a todas las zonas con *P. falciparum* resis-

tente a cloroquina, la mefloquina es el fármaco recomendado, porque puede administrarse semanalmente.

La **mefloquina** está autorizada por la FDA solo para los niños que pesan más de 15 kg, pero los CDC recomiendan la profilaxis con este fármaco en todos los niños sin tener en cuenta el peso, ya que el riesgo de contraer un paludismo grave supera el riesgo de la posible toxicidad de este fármaco. Los adultos que reciben profilaxis con mefloquina tienen una incidencia del 10-25% de trastornos del sueño y disforia y, con menor frecuencia, síntomas neuropsiquiátricos más serios. Estos efectos secundarios parecen que son menos frecuentes en los niños. Otros posibles efectos secundarios son náuseas y vómitos.

La ausencia de formulaciones en suspensión o líquidas de todos los antipalúdicos puede hacer difícil su administración. En niños que no pueden ingerir comprimidos, los padres deben acudir a una farmacia que prepare fórmulas magistrales, donde se pulverizarán estos comprimidos y se introducirán en cápsulas. Después, los padres pueden abrir estas cápsulas y espolvorear el contenido en la comida. La medicación es tolerada mejor por los niños si está «disfrazada», ya que tiene sabor amargo. El sirope de chocolate es un buen vehículo para este procedimiento. Las personas con depresión, epilepsia o trastornos neuropsiquiátricos no deben tomar mefloquina.

La **atovacuona-proguanil** (combinación fija) es una quimioprofilaxis sumamente eficaz para las personas que viajan a zonas endémicas de paludismo resistente a cloroquina. Los efectos adversos son infrecuentes, leves (dolor abdominal, vómitos y cefalea) y rara vez provocan la suspensión de la medicación. La profilaxis con atovacuona-proguanil debe tomarse cada día con alimento, por lo que es más adecuada durante períodos cortos de exposición. Los datos recientes permiten disminuir la dosis a 5 kg de peso corporal, aunque el uso de atovacuona-proguanil en niños con un peso de 5-10 kg se considera extraoficial.

El uso de **doxiciclina** a diario es un régimen quimioprotólico alternativo para el paludismo por *P. falciparum* resistente a cloroquina. La doxiciclina se ha utilizado ampliamente y es muy eficaz, pero no puede emplearse en niños menores de 8 años por el riesgo de tinción dental permanente. Los efectos secundarios (náuseas, vómitos, fotosensibilidad, candidiasis vaginal) son relativamente infrecuentes. Las personas que reciben profilaxis con doxiciclina deben ser avisadas para que disminuyan la exposición directa al sol con el fin de minimizar la posible fotosensibilidad.

La **primaquina** también se ha utilizado con éxito como quimioprofilaxis, sobre todo en regiones con una elevada prevalencia de *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale*, pero hay pocos datos sobre su uso en niños no inmunizados. La profilaxis con primaquina en niños solo deberá administrarse en consulta con los CDC o con un especialista en medicina del viajero.

La cloroquina, la cloroquina-proguanil y la azitromicina no proporcionan protección adecuada a los niños que viajan a una zona endémica de paludismo resistente a cloroquina.

La cloroquina semanal es el fármaco de elección para la quimioprofilaxis del paludismo en las regiones del mundo donde *P. falciparum* permanece totalmente sensible a cloroquina (Haití, República Dominicana, la zona de América Central al oeste del canal de Panamá y algunos países de Oriente Medio). Existe información actualizada sobre la sensibilidad a cloroquina y la profilaxis recomendada frente al paludismo en <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/malaria>.

Al abandonar una zona endémica de *P. vivax* y *P. ovale* después de una visita prolongada (normalmente >3 meses), los viajeros deben considerar la profilaxis terminal con primaquina (0,5 mg/kg de primaquina base diariamente, hasta una dosis máxima de 30 mg base o 52,6 mg de sal durante 14 días) para eliminar las formas extraeritrocíticas de *P. vivax* y *P. ovale* y evitar recaídas. Es obligatorio realizar un análisis selectivo de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa antes de instaurar el tratamiento con primaquina porque este agente está contraindicado en las personas con deficiencia en G6PD debido a que puede producir una intensa hemólisis.

En la leche de las mujeres que amamantan a sus hijos se excretan pequeñas cantidades de antipalúdicos. Las cantidades del fármaco transferido no se consideran perjudiciales ni suficientes para proporcionar una profilaxis adecuada contra el paludismo. No es aconsejable la exposición prolongada del lactante a la doxiciclina a través de la leche materna.

Sigue siendo controvertido el **autotratamiento** del paludismo presuntivo durante el viaje. Nunca debe ser un sustituto de la búsqueda de una atención médica apropiada, pero puede considerarse en circunstancias especiales, como viajar a regiones remotas, intolerancia a la profilaxis o rechazo de la quimioprofilaxis por parte del viajero. La medicación del autotratamiento debe ser diferente de la prescrita para la quimioprofilaxis. Se debe consultar a los CDC o a un especialista en medicina de viajes si se está considerando la medicación de autotratamiento para un viajero.

Tabla 200.2 Quimioprofilaxis del paludismo en los niños

ÁREA	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA	VENTAJAS	DESVANTAJAS	COMENTARIOS
Área resistente a cloroquina	Mefloquina*†	Comprimidos de 250 mg de sal (228 mg de base)	Peso <10 kg: 5 mg de sal (4,6 mg de base)/kg/semana Peso 10-19 kg: 1/4 comp/semana Peso 20-30 kg: 1/2 comp/semana Peso 31-45 kg: 3/4 comp/semana Peso >45 kg: 1 comp/semana	Dosis, una vez a la semana	Sabor amargo No hay formulación pediátrica Efectos secundarios de trastornos del sueño, sueños vividos	Niños que viajan a área de paludismo endémico durante 4 o más semanas
	Doxiciclina†	Comprimidos de 100 mg Un comprimido al día	2 (mg/kg)/24 h (máx: 100 mg)	Perfil de seguridad conocido Fácilmente disponible en la mayoría de las farmacias	No puede darse a niños <8 años de edad La dosis diaria hay que tomarla con alimento o causa molestias gástricas Fotosensibilidad Sobreinfección por levaduras	Niños de ≥8 años que viajan a área durante <4 semanas que no pueden tomar o no pueden obtener atovacuona-proguanil
	Atovacuona/proguanil§	Comprimidos para adultos: 250/100 Un comprimido al día	Comprimidos pediátricos: 62,5 mg atovacuona/25 mg proguanil Peso 5-8 kg: 1/2 comp pediátrico una vez al día Peso 9-10 kg: 3/4 comp pediátrico una vez al día Peso 11-20 kg: 1 comp pediátrico una vez al día Peso 21-30 kg: 2 comp pediátricos una vez al día Peso 31-40 kg: 3 comp pediátricos una vez al día Peso >40 kg: 1 comp de adulto una vez al día	Se dispone de una formulación pediátrica en comprimidos Generalmente bien tolerada	Dosificación diaria Caro Puede producir molestias gástricas	Niños que viajan a área de paludismo endémico durante <4 semanas
Área sensible a cloroquina	Cloroquina fosfato	500 mg de sal (300 mg de base) Un comprimido semanal	8,3 mg/kg de sal (5 mg de base/kg) a la semana	Administración una vez a la semana Generalmente bien tolerada Segura en la gestación	Sabor amargo No hay formulación pediátrica	La mejor medicación para niños que viajan a áreas con <i>Plasmodium falciparum</i> o <i>P. vivax</i> sensible a cloroquina

*La cloroquina y la mefloquina deben comenzarse 1-2 semanas antes de la partida y continuarse durante 4 semanas después de la última exposición.

†Existe resistencia a la mefloquina en el oeste de Camboya y a lo largo de las fronteras de Tailandia con Camboya y de Tailandia con Myanmar. Los viajeros en estas zonas deberían tomar doxiciclina o atovacuona-proguanil. Véase texto para las precauciones sobre el empleo de mefloquina.

‡La doxiciclina debe comenzarse 1-2 días antes de la partida y continuarse durante 4 semanas después de la última exposición. No debe utilizarse en niños <8 años de edad o en mujeres embarazadas.

§La atovacuona-proguanil debe comenzarse 1-2 días antes de la partida y continuarse durante 7 días después de la última exposición; debe tomarse con alimento o con una bebida láctea. No se recomienda en las mujeres embarazadas, en los niños de menos de 5 kg de peso y en las mujeres que amamantan a su hijo de menos de 5 kg. Está contraindicada en individuos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

Los fármacos utilizados en las áreas con resistencia a cloroquina también se pueden usar en las áreas con sensibilidad a la cloroquina.

REGRESO DE UN VIAJE

Las evaluaciones posteriores al viaje forman parte de la asistencia sanitaria del mismo y de la atención continua. Los médicos no familiarizados con estas enfermedades de los países con ingresos de bajos a medios a menudo diagnostican mal la causa del trastorno en un niño que regresa de un viaje al extranjero. Entre los pacientes que vuelven identificados como enfermos por sitios de la red de vigilancia Geosentinel, los trastornos comunes fueron, por orden descendiente de frecuencia, paludismo, giardiasis, dengue, campilobacteriosis, larva migratoria cutánea, fiebre entérica, fiebre maculosa (ricketsiosis), fiebre chikungunya, hepatitis A y gripe. Los pacientes pediátricos de vuelta que se encuentran gravemente enfermos o con fiebres persistentes deben ser atendidos por el servicio de medicina pediátrica de viajes o por un especialista en enfermedades infecciosas. La causa de la fiebre puede venir indicada por el área geográfica (tabla 200.3) y el periodo de incubación (tabla 200.4).

Entre todas las personas que regresan (niños y adultos) se han observado 3 patrones de enfermedad principales (tabla 200.5). La etiología de cada una de estas presentaciones de las enfermedades depende en parte del país o la

región geográfica visitados (v. tabla 200.3). La tabla 200.6 ofrece indicios que pueden orientar sobre el diagnóstico.

La **fiebre** es particularmente un síntoma preocupante. Los niños con una enfermedad febril/sistémica que se presenta después de haber realizado un viaje a un destino con paludismo deben ser evaluados con prontitud en relación con el paludismo, especialmente si han viajado a África subsahariana y a Papúa Nueva Guinea. El paludismo por *P. falciparum* se manifiesta generalmente 1-2 meses después del retorno del viaje a un área con paludismo endémico, pero puede producirse en el primer año después del retorno. Por el contrario, los síntomas del paludismo por *P. vivax*/*P. ovale* suelen manifestarse más tarde después del viaje (es decir, varios meses después), son más leves y pueden manifestarse con un patrón recidivante si no son diagnosticados o no son tratados adecuadamente. Otros síntomas del paludismo pueden ser inespecíficos, como escalofríos, malestar, cefalea, mialgias, vómitos, diarrea, tos y posibles accesos convulsivos. Los niños tienen más probabilidad que los adultos de tener fiebres altas y también síntomas gastrointestinales, hepatomegalia, esplenomegalia y anemia intensa. La trombocitopenia (sin aumento de sangrado) y la fiebre en un niño que ha regresado de una región endémica son muy sugestivos de paludismo.

Tabla 200.3 Causas frecuentes de fiebre por área geográfica

ÁREA GEOGRÁFICA	ENFERMEDAD TROPICAL FRECUENTE QUE CAUSA FIEBRE	OTRAS INFECCIONES QUE CAUSAN BROTES O AGREGADOS DE CASOS EN VIAJEROS
Caribe	Chikungunya, dengue, paludismo (Haití), Zika	Histoplasmosis aguda, leptospirosis
Centroamérica	Chikungunya, dengue, paludismo (principalmente <i>Plasmodium vivax</i>), Zika	Leptospirosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis
Sudamérica	Chikungunya, dengue, paludismo (principalmente <i>P. vivax</i>), Zika	Bartonelosis, leptospirosis, fiebre entérica, histoplasmosis
Asia del sur-central	Dengue, fiebre entérica, paludismo (principalmente no falciparum)	Chikungunya
Sudeste asiático	Dengue, paludismo (principalmente no falciparum)	Chikungunya, leptospirosis
África subsahariana	Paludismo (principalmente <i>P. falciparum</i>), rickettsias transmitidas por garrapatas (principal causa de fiebre en el sur de África), esquistosomiasis aguda, dengue	

De Wilson ME: Post-travel evaluation. En CDC Yellow Book, Chapter 5 (Table 5.2). <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/post-travel-evaluation/fever-in-returned-travelers>.

Tabla 200.4 Infecciones frecuentes por periodo de incubación

ENFERMEDAD	PERÍODO DE INCUBACIÓN HABITUAL (INTERVALO)	DISTRIBUCIÓN
INCUBACIÓN <14 DÍAS		
Chikungunya	2-4 días (1-14 días)	Regiones tropicales y subtropicales
Dengue	4-8 días (3-14 días)	Regiones tropicales y subtropicales
Encefalitis por arbovirus (encefalitis japonesa, encefalitis transmitida por garrapatas, virus del Nilo oriental, otros)	3-14 días (1-20 días)	Los microorganismos específicos dependen de la región
Fiebre entérica	7-18 días (3-60 días)	Especialmente en el subcontinente indio
Infección aguda por el VIH	10-28 días (10 días a 6 semanas)	En todo el mundo
Gripe	1-3 días	En todo el mundo, también se puede contraer en los viajes
Legionelosis	5-6 días (2-10 días)	Generalizada
Leptospirosis	7-12 días (2-26 días)	Generalizada, más frecuente en áreas tropicales
Paludismo, <i>Plasmodium falciparum</i>	6-30 días (en el 98%, inicio en los 3 meses siguientes al viaje)	Regiones tropicales y subtropicales
Paludismo, <i>Plasmodium vivax</i>	8 días a 12 meses (en casi la mitad, inicio >30 días después del fin del viaje)	Generalizada en regiones tropicales y subtropicales
Fiebre maculosa por rickettsias	De pocos días a 2-3 semanas	La especie causal depende de la región
Infección por el virus Zika	3-14 días	Generalizada en Sudamérica, endémica en gran parte de África, sudeste asiático e islas del Pacífico
INCUBACIÓN DE 14 DÍAS A 6 SEMANAS		
Encefalitis por arbovirus; fiebre entérica; infección aguda por el VIH; leptospirosis; paludismo	V. más arriba los períodos de incubación de las correspondientes enfermedades	V. más arriba la distribución de las correspondientes enfermedades
Absceso hepático amebiano	De semanas a meses	Máxima incidencia en países con pocos recursos
Hepatitis A	28-30 días (15-50 días)	Máxima incidencia en países con pocos recursos
Hepatitis E	26-42 días (2-9 semanas)	Generalizada
Esquistosomiasis aguda (síndrome de Katayama)	4-8 semanas	Máxima incidencia en el África subsahariana
INCUBACIÓN >6 SEMANAS		
Absceso hepático amebiano, hepatitis E, paludismo, esquistosomiasis aguda	V. más arriba los períodos de incubación de las correspondientes enfermedades	V. más arriba la distribución de las correspondientes enfermedades
Hepatitis B	90 días (60-150 días)	Generalizada
Leishmaniasis, visceral	2-10 meses (10 días a años)	Asia, África, Sudamérica, Europa meridional, Oriente Próximo
Tuberculosis	Primaria, semanas; reactivación, años	Distribución mundial, la incidencia y los niveles de resistencia son muy variables

De Wilson ME: Post-travel evaluation. En CDC Yellow Book, Chapter 5 (Table 5.3). <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/post-travel-evaluation/fever-in-returned-travelers>.

Es preciso realizar pruebas de gota gruesa y de extensiones finas de sangre para realizar el diagnóstico si se sospecha paludismo clínicamente. Si los resultados son negativos inicialmente, se deberán realizar al menos 2 extensiones en las 12-24 horas posteriores a la extensión inicial. Hay pruebas antigenicas rápidas para el diagnóstico del paludismo (BinaxNOW Malaria) que están aprobadas por la FDA y son sensibles para el diagnóstico del paludismo por *P. falciparum*. Debe comenzarse el tratamiento inmediatamente después de haberse confirmado el diagnóstico o empíricamente si la forma de presentación es grave con sospecha de paludismo. El tratamiento debe determinarse consultando con un especialista en enfermedades infecciosas pediátricas y los CDC para conocer información sobre los fármacos de elección, que son similares a los de los adultos (v. cap. 314). Debe utilizarse una gran precaución con los niños jóvenes, los pacientes no inmunes y

las mujeres embarazadas con paludismo falciparum, y se debe considerar firmemente la hospitalización de estos pacientes hasta que se observe una mejoría fiable.

Debe considerarse la **fiebre entérica (tifoidea)** en niños con fiebres persistentes o recurrentes después de haber vuelto de un viaje al subcontinente indio. Pueden requerirse múltiples hemocultivos y coprocultivos para diagnosticar la fiebre entérica. El **dengue** es otra causa de fiebre y enfermedad sistémica en los viajeros enfermos, sobre todo cuando regresan del sudeste asiático, el Caribe, Centroamérica y Sudamérica o el subcontinente indio. Muchas causas bacterianas y protozoarias pueden dar lugar también a fiebre y síntomas sistémicos en niños. Existen otras enfermedades febriles, diarreicas y dermatológicas asociadas con viajes, de las que pueden encontrarse las causas más frecuentes en las tablas 200.5 y 200.6.

Tabla 200.5 Patrones de enfermedad en viajeros internacionales de regreso a sus países

ENFERMEDADES FEBRILES SISTÉMICAS		
Paludismo		Giardiasis (aguda, persistente o recurrente)
Dengue		<i>Entamoeba histolytica</i>
Zika		Género <i>Cryptosporidium</i>
Fiebre entérica (tifoidea/paratifoidea)		<i>Cyclospora cayetanensis</i>
Virus chikungunya		Possible enteritis viral
Fiebre maculosa por rickettsias		
Hepatitis A		
VIH aguda		
Leptospirosis		
Sarampión		
Mononucleosis infecciosa		
Causas respiratorias (neumonía, gripe)		
Fiebre de origen desconocido		
DIARREA AGUDA		MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS
<i>Campylobacter</i>		Erupción con fiebre (dengue)
Género <i>Shigella</i>		Dermatitis asociada con artrópodos (picaduras de insectos)
Género <i>Salmonella</i>		Larva migratoria cutánea (<i>Ancylostoma braziliense</i>)
<i>Escherichia coli</i> diarréogénica (<i>E. coli</i> enterotoxigénico, <i>E. coli</i> enteroadherente; no investigado por los métodos de coprocultivo de rutina)		Infecciones cutáneas bacterianas: pioderma, impétigo, ectima, erisipelas
		Miasis (tumbu y éstridos)
		Sarna
		Tungiasis
		Micosis superficiales
		Mordedura de animal
		Leishmaniasis
		Enfermedades por rickettsias
		Intoxicación por veneno marino/dermatitis
		Dermatitis fotoalérgica y fitofotodermatitis

Tabla 200.6 Hallazgos clínicos frecuentes e infecciones asociadas

HALLAZGOS CLÍNICOS FRECUENTES	INFECCIONES A VALORAR DESPUÉS DE UN VIAJE TROPICAL
Fiebre y exantema	Dengue, chikungunya, Zika, infecciones por rickettsias, fiebre entérica (las lesiones cutáneas pueden ser escasas o estar ausentes), infección aguda por el VIH, sarampión
Fiebre y dolor abdominal	Fiebre entérica, absceso hepático amebiano
Fiebre indiferenciada y recuento leucocitario normal o bajo	Dengue, paludismo, infección por rickettsias, fiebre entérica, chikungunya, Zika
Fiebre y hemorragia	Fiebres hemorrágicas virales (dengue y otras), meningococemia, leptospirosis, infecciones por rickettsias
Fiebre y artralgias o mialgias, a veces persistentes	Chikungunya, dengue, Zika
Fiebre y eosinofilia	Esquistosomiasis aguda, reacción de hipersensibilidad medicamentosa, fasciolosis y otras infecciones parasitarias (infrecuente)
Fiebre e infiltrados pulmonares	Patógenos bacterianos y virales habituales, legionelosis, esquistosomiasis aguda, fiebre Q, leptospirosis
Fiebre y alteración del estado mental	Paludismo cerebral, meningoencefalitis viral o bacteriana, tripanosomiasis africana, tifus de los matorrales
Síndrome de mononucleosis	Infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), infección por citomegalovirus (CMV), toxoplasmosis, infección aguda por el VIH
Fiebre persistente >2 semanas	Paludismo, fiebre entérica, infección por el VEB, infección por el CMV, toxoplasmosis, infección aguda por el VIH, esquistosomiasis aguda, brucellosis, tuberculosis, fiebre Q, leishmaniasis visceral (infrecuente)
Fiebre con inicio >6 semanas después del viaje	Paludismo por <i>Plasmodium vivax</i> o <i>P. ovale</i> , hepatitis aguda (B, C o E), tuberculosis, absceso hepático amebiano

De Wilson ME: Post-travel evaluation. En CDC Yellow Book, Chapter 5 (Table 5.6). <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/post-travel-evaluation/fever-in-returned-travelers>.

EL VIAJERO ADOLESCENTE

La preparación de un adolescente interesado en viajar al extranjero puede plantear desafíos a la mayor parte de los médicos. Los viajes de estudios al extranjero, los años sabáticos, el trabajo voluntario en ayuda humanitaria, la aventura y el turismo se encuentran entre los muchos motivos para viajar a países con pocos recursos. Aunque muchos problemas relacionados con el viaje que ya se han abordado en este capítulo son pertinentes en este grupo, otras actividades de alto riesgo, como relaciones sexuales, consumo de alcohol, conducción, consumo de drogas y viajes de aventura (escalada, navegación en canoa en aguas bravas o kayak, ciclismo), requieren una atención especial y se deben discutir con el viajero y sus progenitores o tutores. Diversos temas, como la exposición al VIH, las infecciones de transmisión sexual, las agresiones sexuales y las gestaciones no deseadas pueden requerir estrategias preventivas específicas, como uso de preservativos, anticonceptivos y profilaxis postexposición contra el VIH.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 201

Fiebre

Linda S. Nield y Deepak Kamat

La **fiebre** se define como una temperatura rectal de $\geq 38^{\circ}\text{C}$, y un valor de $> 40^{\circ}\text{C}$ se denomina **hiperpirexia**. Tradicionalmente la temperatura corporal fluctúa dentro de una gama normal definida ($36,6\text{-}37,9^{\circ}\text{C}$ en recto), de modo que el punto más alto se alcanza al comienzo del anochecer y el más bajo por la mañana. Cualquier aumento anormal en la temperatura corporal debe considerarse un síntoma de una afección subyacente. El intervalo de temperatura normal es amplio, $35,5\text{-}37,7^{\circ}\text{C}$; si se considera que 37°C es normal, muchas personas se congregan alrededor de esta temperatura ($36,1\text{-}37,5^{\circ}\text{C}$).

PATOGENIA

La temperatura corporal está regulada por neuronas termosensibles localizadas en el hipotálamo preóptico o anterior que responden a cambios en la temperatura de la sangre, así como por receptores del frío y el calor localizados en la piel y los músculos. Las respuestas termorreguladoras comprenden la redistribución de sangre hacia o desde los lechos vasculares cutáneos, el aumento o disminución de la sudoración, la regulación del

volumen del líquido extracelular (LEC) por la vía de la arginina vasopresina, y respuestas conductuales, como la búsqueda de temperaturas ambientales más cálidas o más frescas.

Tres mecanismos diferentes pueden producir fiebre: pirógenos, producción de calor que supera a la pérdida y pérdida de calor defectuosa.

El primer mecanismo implica la presencia de pirógenos endógenos y exógenos que aumentan el punto de ajuste hipotalámico de la temperatura. Entre los **pirógenos endógenos** se incluyen las citocinas interleucina (IL) 1 e IL-6, el factor de necrosis tumoral (TNF) α y el interferón (IFN)- β e IFN- γ . Los leucocitos estimulados y otras células producen lípidos que también actúan como pirógenos endógenos. El mediador lipídico mejor estudiado es la prostaglandina E₂, que se une a los receptores de prostaglandinas del hipotálamo para producir el nuevo punto de ajuste de la temperatura. Junto con las enfermedades infecciosas y los fármacos, las enfermedades malignas e inflamatorias pueden producir fiebre por la producción de pirógenos endógenos. Algunas sustancias producidas en el interior del cuerpo no son pirógenos, pero son capaces de estimular los pirógenos endógenos. Entre estas sustancias se incluyen complejos antígeno-anticuerpo en presencia del complemento, componentes del complemento, productos linfocitarios, ácidos biliares y metabolitos esteroides androgénicos. Los **pirógenos exógenos** proceden de fuera del organismo e incluyen principalmente patógenos infecciosos y fármacos. Los microbios, las toxinas microbianas y otros productos microbianos son los pirógenos exógenos más frecuentes y estimulan a los macrófagos y a otras células para producir pirógenos endógenos. La **endotoxina** es una de las pocas sustancias que pueden afectar directamente a la termorregulación hipotalámica y estimular la liberación de pirógenos endógenos. Muchos fármacos producen fiebre y el mecanismo para aumentar la temperatura corporal varía según la clase del fármaco. Entre los que aumentan la temperatura corporal figuran la vancomicina, la anfotericina B y el allopurinol.

La **producción de calor que supera su pérdida** es el segundo mecanismo que lleva a la producción de fiebre; ejemplos son la intoxicación por salicilato y la hipertermia maligna. Una **pérdida de calor defectuosa** es el tercer mecanismo de la génesis de fiebre; por ejemplo, en niños con displasia ectodérmica o víctimas de una intensa exposición al calor.

ETIOLOGÍA

Las causas de la fiebre se pueden clasificar en cuatro categorías principales: *infecciosa, inflamatoria, neoplásica y miscelánea*. Las infecciones virales de curación espontánea (resfriado común, gripe, gastroenteritis) y las infecciones bacterianas no complicadas (otitis media, faringitis, sinusitis) son las causas más comunes de fiebre aguda. La temperatura corporal rara vez se eleva por encima de niveles potencialmente letales (42 °C) en los niños neurológicamente intactos, a menos que haya unas condiciones medioambientales hipertérmicas extremas u otras circunstancias atenuantes, como una hipertermia maligna subyacente o una tirotoxicosis.

El patrón febril puede proporcionar indicios sobre la etiología subyacente. Las infecciones virales se suelen asociar con un lento descenso de la fiebre en una semana, mientras que las infecciones bacterianas se asocian con frecuencia con una rápida resolución de la fiebre después del antimicrobiano eficaz. Aunque los antimicrobianos pueden dar lugar a una rápida eliminación de bacterias, si el daño tisular ha sido amplio, la respuesta inflamatoria y la fiebre pueden continuar durante días después de que todos los microbios hayan sido erradicados.

La **fiebre intermitente** es un ritmo circadiano exacerbado que incluye un periodo de temperatura normal la mayoría de los días; las fluctuaciones extremadamente amplias se denominan **fiebre séptica o héctica**. La **fiebre sostenida** es persistente y no varía más de 0,5 °C/día. La **fiebre remitente** es persistente y varía más de 0,5 °C/día. La **fiebre recurrente** se caracteriza por periodos febriles separados por intervalos de temperatura normal; la **fiebre terciaria** se produce en el primer y en el tercer día (p. ej., el paludismo causado por *Plasmodium vivax*) y la **fiebre cuartana** se produce en el primer y en el cuarto día (p. ej., el paludismo causado por *Plasmodium malariae*). Se deben diferenciar las patologías caracterizadas por fiebre recurrente (tabla 201.1) de las enfermedades infecciosas que tienden a recurrir (tabla 201.1). La **fiebre bifásica** indica una sola enfermedad con dos periodos distintos de fiebre (patrón de **joroba de camello**); el ejemplo clásico es la poliomielitis. El curso bifásico también es característico de otras infecciones por enterovirus, leptospirosis, dengue, fiebre amarilla, fiebre por garrapatas de Colorado, fiebre por mordedura de rata (*Spirillum minus*) y fiebres hemorrágicas africanas (Marburg, Ébola, Lassa). Se utiliza el término **fiebre periódica** de modo restrictivo para describir los síndromes febriles con una periodicidad regular (p. ej., neutropenia cíclica y fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenopatías) o, de manera más amplia, para incluir los trastornos caracterizados por episodios recu-

Tabla 201.1 Fiebres con tendencia a recurrir

CAUSAS INFECCIOSAS

Fiebre recurrente (<i>Borrelia recurrentis</i>)
Fiebre Q (<i>Coxiella burnetii</i>)
Fiebre tifoidea (<i>Salmonella typhi</i>)
Sífilis (<i>Treponema pallidum</i>)
Tuberculosis
Histoplasmosis
Coccidioidomicosis
Blastomicosis
Melioidosis (<i>Pseudomonas pseudomallei</i>)
Infección de la coriomeningitis linfocítica
Dengue
Fiebre amarilla
Meningococemia crónica
Fiebre por garrapatas de Colorado
Leptospirosis
Brucelosis
Fiebre de Oroya (<i>Bartonella bacilliformis</i>)
Fiebre reumática aguda
Fiebre por mordedura de rata (<i>Spirillum minus</i>)
Leishmaniasis visceral
Enfermedad de Lyme (<i>Borrelia burgdorferi</i>)
Malaria
Babesiosis
Infección por virus respiratorios distintos al de la gripe
Infección por el virus de Epstein-Barr

CAUSAS NO INFECCIOSAS

Enfermedad de Behçet
Enfermedad de Crohn
Enfermedad de Weber-Christian (panculitis)
Síndromes de angeitis leucoclastica
Síndrome de Sweet
Lupus eritematoso sistémico y otros trastornos autoinmunes

SÍNDROMES CON FIEBRE PERIÓDICA (v. cap. 188)

Fiebre mediterránea familiar
Neutropenia cíclica
Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenopatías
Síndrome de hiperimunoglobulina D
Fiebre de Hibernia (síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral [TRAPS])
Síndrome de Muckle-Wells
Otros

rentes de fiebre que no siguen un patrón periódico regular (p. ej., fiebre mediterránea familiar, síndrome periódico asociado al receptor del TNF [fiebre de Hibernia], síndrome de hiper-IgD y síndrome de Muckle-Wells) (v. cap. 188). La **fiebre facticia**, o fiebre autoinducida, puede estar causada por la manipulación intencional del termómetro o por la inyección de material pirogénico.

La **doble fiebre cotidiana** (o fiebre que alcanza dos valores altos en 24 horas) se asocia clásicamente con artritis inflamatoria. En general, un pico febril aislado no se asocia con una enfermedad infecciosa. Tal pico puede atribuirse a la infusión de productos hemáticos o de algunos fármacos, así como a ciertos procedimientos o a la manipulación de un catéter en una superficie corporal colonizada o infectada. Igualmente, las temperaturas por encima de 41 °C se asocian con mayor frecuencia con una causa no infecciosa. Entre las causas de temperaturas muy altas (>41 °C) se encuentran la fiebre central (consecuencia de disfunción del sistema nervioso central que afecta al hipotálamo o lesión medular), la hipertermia maligna, el síndrome neuroléptico maligno, la fiebre medicamentosa o el golpe de calor. Las temperaturas menores de lo normal (<36 °C) pueden asociarse con sepsis abrumadora, pero lo más frecuente es que lo hagan con exposición al frío, hipotiroidismo o un empleo excesivo de antipiréticos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las características clínicas de la fiebre pueden variar entre una ausencia absoluta de síntomas y un malestar extremo. Los niños pueden manifestar sentir calor o frío, mostrar rubefacción facial y tener escalofríos. El cansancio y la irritabilidad pueden ser manifiestos. Con frecuencia, los padres refieren

que el niño parece enfermo o pálido y que ha perdido el apetito. La causa subyacente produce también síntomas acompañantes. Aunque las causas subyacentes pueden manifestarse en una variedad de modos clínicamente, hay algunas características predecibles. Por ejemplo, la **fiebre con petequias** en un paciente con mal aspecto indica una gran posibilidad de afecciones potencialmente mortales como meningococemia, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas o endocarditis bacteriana aguda.

Los cambios en la frecuencia cardíaca, más frecuentemente taquicardia, acompañan a la fiebre. La frecuencia cardíaca aumenta normalmente en 10 latidos/min por 1 °C de elevación en la temperatura de los niños > 2 meses de edad. Una taquicardia relativa, cuando la frecuencia de pulso es desproporcionadamente alta con respecto a la temperatura, suele deberse a enfermedades no infecciosas o infecciosas en las que una toxina es responsable de las manifestaciones clínicas. Una **bradicardia relativa** (disociación pulso-temperatura), cuando la frecuencia del pulso permanece baja en presencia de fiebre, puede acompañar a la fiebre tifoidea, la brucelosis, la leptospirosis o la fiebre medicamentosa. La bradicardia en presencia de fiebre puede ser también consecuencia de un defecto de conducción por afectación cardiaca con fiebre reumática aguda, enfermedad de Lyme, miocarditis viral o endocarditis infecciosa.

EVALUACIÓN

La mayoría de los episodios febriles agudos en un huésped normal pueden diagnosticarse por la obtención de una historia y exploración física cuidadosas y requieren pocas pruebas de laboratorio, si es que alguna. Dado que la infección es la causa más probable de la fiebre aguda, la evaluación debe centrarse inicialmente en el descubrimiento de una causa infecciosa subyacente (**tabla 201.2**). Los detalles de la historia deben incluir el comienzo y el patrón de la fiebre y de cualquier signo o síntoma acompañantes. Con frecuencia, el paciente exhibe signos o síntomas que aportan indicios en cuanto a la causa de la fiebre. Deben anotarse las exposiciones a otras personas enfermas en el domicilio, la guardería y la escuela, junto con cualquier viaje reciente o medicamentos. La historia médica pasada debe incluir información sobre deficiencias inmunitarias subyacentes u otras enfermedades importantes y recepción de vacunas en la infancia.

La exploración física debe comenzar con una evaluación completa de los signos vitales y debe incluir la pulsioximetría, porque la hipoxia puede indicar infección respiratoria inferior. En el niño febril agudo, la exploración física debe centrarse en cualquier síntoma localizado, pero se recomienda un cribado de la cabeza a los pies. Por ejemplo, se puede descubrir la presencia de lesiones en las palmas de las manos o en las plantas de los pies por una exploración cutánea minuciosa, y estas lesiones aportan indicios de infección por **virus Coxsackie**.

Si la fiebre tiene una causa manifiesta, puede no requerirse la evaluación de laboratorio y el tratamiento se ajusta a la causa subyacente con una reevaluación según las necesidades. Si la causa de la fiebre no es manifiesta, se deberá considerar la realización de nuevas pruebas diagnósticas según el caso. La historia de la presentación y unos hallazgos anormales en la exploración física guían la evaluación. Los niños con síntomas respiratorios e hipoxia pueden requerir una radiografía de tórax y una prueba antigenica rápida para el **virus respiratorio sincitial** o el virus de la **gripe**. El niño

con faringitis puede beneficiarse de una prueba de detección antigenica rápida para **estreptococos del grupo A** y un cultivo faríngeo. La presencia de disuria, dolor de espalda o antecedentes de reflujo vesicoureteral debe motivar un análisis de orina y un urocultivo, y la diarrea sanguinolenta debe motivar un coprocultivo. Se debe considerar un hemograma completo y un hemocultivo en un niño con aspecto de enfermo, junto con estudios del líquido cefalorraquídeo si tiene rigidez de nuca o si se considera la posibilidad de meningitis. Los grupos de alto riesgo bien definidos requieren una evaluación más amplia según la edad, la enfermedad acompañante o el estado de inmunodeficiencia y podrían justificar un tratamiento antimicrobiano rápido antes de que se identifique un patógeno. La fiebre en los recién nacidos y lactantes pequeños (0-3 meses de edad), la fiebre en los niños mayores y la fiebre de origen desconocido se analizan en los capítulos 202, 203 y 204, respectivamente.

TRATAMIENTO

Aunque la fiebre es una preocupación de los padres común, se carece de datos que apoyen la creencia de que una fiebre alta puede provocar daño cerebral u otro peligro corporal, excepto en raros casos de estado epiléptico febril y golpe de calor. *En un niño por lo demás sano no es necesario tratar la fiebre en las enfermedades de curación espontánea por la sola razón de devolver la temperatura normal al cuerpo.* La mayor parte de los datos sugieren que la fiebre es una respuesta de adaptación y solo debe tratarse en circunstancias seleccionadas. En los seres humanos, unas temperaturas altas se asocian con una disminución de la replicación microbiana y un aumento de la respuesta inflamatoria. Aunque la fiebre puede tener efectos beneficiosos, aumenta también el consumo de oxígeno, la producción de dióxido de carbono y el gasto cardiaco, y puede exacerbar una insuficiencia cardiaca en pacientes con cardiopatía o anemia crónica (p. ej., drepanocitosis), una insuficiencia pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar crónica y una inestabilidad metabólica en pacientes con diabetes mellitus o errores innatos del metabolismo. Los niños de edades comprendidas entre 6 meses y 5 años están en situación de mayor riesgo de accesos convulsivos febriles simples. *La evaluación y el tratamiento de los accesos febriles se centran en determinar la causa subyacente de la fiebre.* Los niños con epilepsia idiopática tienen también a menudo una mayor frecuencia de accesos convulsivos asociados con fiebre. Una fiebre elevada durante el embarazo puede ser teratogénica.

Una fiebre con temperaturas inferiores a 39 °C en niños sanos no requiere por lo general tratamiento. Sin embargo, a medida que aumentan las temperaturas, los pacientes tienden a sentirse más incómodos, y el tratamiento de la fiebre resulta entonces razonable. Si se incluye a un niño dentro de los grupos de alto riesgo o si el cuidador del niño se siente preocupado porque la fiebre afecte de modo adverso a la conducta del niño y cause molestias, puede administrarse tratamiento para acelerar la resolución de la fiebre. Aparte de proporcionar un alivio sintomático, el tratamiento con antipiréticos no cambia el curso de las enfermedades infecciosas. Instar a una buena hidratación es el primer paso para la sustitución de los líquidos que se pierden en relación con las mayores demandas metabólicas y el aumento de las pérdidas insensibles de la fiebre. El tratamiento antipirético es beneficioso en los pacientes de alto riesgo y en los pacientes que se sienten molestos. La **hiperpirexia** (>41 °C) indica una mayor probabilidad de trastornos hipotalámicos o de hemorragia en el sistema nervioso central y debe tratarse con antipiréticos. Algunos estudios demuestran que la hiperpirexia puede asociarse con un riesgo significativamente mayor de infección bacteriana grave, pero otros estudios no han confirmado esta relación. Los antipiréticos utilizados con mayor frecuencia son el paracetamol en dosis de 10-15 mg/kg/dosis cada 4 horas y el ibuprofeno en niños mayores de 6 meses en dosis de 5-10 mg/kg/dosis cada 8 horas. Los antipiréticos reducen la fiebre al disminuir la producción de prostaglandinas. Si se utilizan correctamente, los antipiréticos son seguros; los efectos adversos pueden ser daño hepático (paracetamol) y trastornos gastrointestinales o renales (ibuprofeno). Para reducir la fiebre de modo más seguro, el cuidador debe elegir 1 tipo de medicación y anotar claramente la dosis y el momento de la administración, de modo que no se produzca una sobredosificación, especialmente si son muchos los cuidadores implicados en el tratamiento. No se consideran eficaces para reducir la fiebre medidas físicas como los baños de agua tibia y las mantas enfriadoras. También son escasos los datos a favor del empleo de intervenciones complementarias y de la medicina alternativa.

La fiebre debida a causas subyacentes específicas se resuelve cuando la afección se trata correctamente. Entre los ejemplos figuran la administración de inmunoglobulina intravenosa para tratar la enfermedad de Kawasaki o la administración de antibióticos en las infecciones bacterianas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 202

Fiebre sin foco en el recién nacido y el lactante pequeño

Laura Brower y Samir S. Shah

La fiebre es un motivo frecuente por el que a recién nacidos y lactantes pequeños se les realiza una evaluación médica en el hospital o en el medio ambulatorio. En este grupo de edad (0-3 meses), **fiebre sin foco** se refiere a una temperatura rectal de 38 °C o más sin otros síntomas o signos. La evaluación de estos pacientes puede ser complicada por la dificultad para distinguir entre infección grave (bacteriana o viral) y enfermedad viral autolimitada. La etiología y la evaluación de la fiebre sin foco dependen de la edad del niño. Habitualmente se definen tres grupos de edad: recién nacidos de 0-28 días, lactantes pequeños de 29-90 días y niños de 3-36 meses. Este capítulo se centra en los recién nacidos y lactantes pequeños.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Se produce una **infección bacteriana grave (IBG)** en el 7-13% de los recién nacidos y lactantes pequeños con fiebre. En este grupo, las IBG más frecuentes son infección urinaria (IU; 5-13%), bacteriemia (1-2%) y meningitis (0,2-0,5%). *Escherichia coli* es el principal microorganismo causante de IBG, seguido por estreptococos del grupo B (EGB). La disminución en las infecciones por EGB se relaciona con el cribado más frecuente de las gestantes y el uso de profilaxis antibiótica durante el parto. Otros microorganismos menos frecuentes son los géneros *Klebsiella* y *Enterococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Staphylococcus aureus* (**tabla 202.1**). *Listeria monocytogenes* es una causa poco habitual de infecciones neonatales, posiblemente en relación con los cambios en la educación sanitaria de la población y las mejoras en la seguridad de los alimentos. Se pueden ver más detalles sobre bacterias específicas en los capítulos siguientes: *Escherichia coli* (cap. 227), EGB (cap. 211), *Streptococcus pneumoniae* (cap. 209), *Neisseria meningitidis* (cap. 218), *Staphylococcus aureus* (cap. 208.1) y *Listeria monocytogenes* (cap. 215). Las infecciones bacterianas específicas que se pueden manifestar con fiebre en este grupo de edad, aunque generalmente con síntomas distintos a fiebre aislada, incluyen neumonía (cap. 428), gastroenteritis (cap. 366), osteomielitis (cap. 704), artritis séptica (cap. 705), onfalitis (cap. 125), celulitis, y otras infecciones de piel y partes blandas (cap. 685).

En los recién nacidos febriles de <28 días de edad también se deben tener en consideración las infecciones por el virus del herpes simple (VHS)

Tabla 202.1

Patógenos bacterianos en recién nacidos y lactantes pequeños con infección urinaria, bacteriemia o meningitis

FRECUENCIA	INFECCIÓN URINARIA	BACTERIEMIA Y MENINGITIS
Frecuentes	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i> Estreptococos del grupo B
Menos frecuentes	Género <i>Klebsiella</i> Género <i>Enterococcus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Género <i>Klebsiella</i>
Infrecuentes	Estreptococos del grupo B <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Género <i>Enterobacter</i> Género <i>Citrobacter</i> <i>Proteus mirabilis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Neisseria meningitidis</i> Género <i>Salmonella</i> Género <i>Enterobacter</i> Género <i>Enterococcus</i> <i>Cronobacter sakazakii</i>

(cap. 279), particularmente debido a la elevada tasa de mortalidad y la importante morbilidad en los supervivientes. La infección neonatal por el VHS es poco habitual, con una prevalencia del 0,2-0,3% en recién nacidos febriles. La mayor parte de estas infecciones están causadas por el VHS tipo 2, aunque el VHS tipo 1 también puede causar infecciones neonatales. Los recién nacidos con enfermedad diseminada y enfermedad de piel, ojos y boca (POB) generalmente consultan a los 5-12 días de vida. Los recién nacidos con enfermedad del sistema nervioso central (SNC) generalmente consultan a los 16-19 días. La infección por el VHS contraída durante el periodo perinatal a veces se manifiesta después de los 28 días de edad, aunque algunos de estos casos de inicio más tardío pueden representar el contagio posnatal.

En los lactantes febriles con buen aspecto, las enfermedades virales son mucho más frecuentes que las infecciones bacterianas y las infecciones virales graves. Los virus más frecuentes incluyen virus respiratorio sincitial (VRS; cap. 287), enterovirus (cap. 277), virus gripe (cap. 285), virus paragripales (cap. 286), metaneumovirus humano (cap. 288), adenovirus (cap. 289), parecovirus (cap. 277) y rinovirus (cap. 290).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los recién nacidos y lactantes pequeños, las infecciones bacterianas y virales se pueden manifestar con fiebre aislada o con síntomas inespecíficos, lo que dificulta el diagnóstico de las enfermedades graves. Algunos recién nacidos y lactantes pequeños tienen signos de enfermedad sistémica en la consulta, con temperatura anormal (hipotermia <36 °C, fiebre ≥38 °C), alteraciones en la exploración respiratoria (taquipnea >60 respiraciones/min, dificultad respiratoria, apnea), alteraciones en la exploración circulatoria (taquicardia >180 latidos/min, retraso del llenado capilar >3 s, pulso débil o saltón), alteraciones en la exploración abdominal, anomalías en la exploración neurológica (letargo, irritabilidad, alteraciones del tono), o alteraciones en la exploración cutánea (exantema, petequias, cianosis). Los lactantes con **artritis séptica u osteomielitis** pueden tener buen aspecto excepto por los signos alrededor de la articulación o el hueso afectado, o pueden tener únicamente seudoparálisis (por desuso) e irritabilidad paradójica (dolor cuando se intenta consolar al niño).

DIAGNÓSTICO

No hay consenso sobre el diagnóstico y el tratamiento empírico de los recién nacidos y lactantes pequeños con fiebre. Tradicionalmente se ingresaba a todos los recién nacidos de <60 o <90 días de edad, se les realizaba un estudio de laboratorio de la sangre, la orina y el líquido cefalorraquídeo (LCR), y se les administraban antibióticos empíricos. Además, en algunos pacientes se realizaban coprocultivos, radiografías de tórax o evaluación del VHS, y/o se les administraban antivirales empíricos. La aplicación de este abordaje llevaba a que muchos lactantes sin una IBG o una infección viral grave fueran evaluados, tratados y hospitalizados. Posteriormente se desarrollaron protocolos para identificar a los lactantes con riesgo bajo de IBG, a los cuales se puede tratar fuera del hospital. Los tres más utilizados son los criterios de Rochester, Filadelfia y Boston (**tabla 202.2**). Las reglas de predicción clínica se analizan con más detalle en la sección «Otros estudios diagnósticos». A pesar de estos protocolos, sigue habiendo muchas variaciones en el abordaje y el tratamiento del lactante con fiebre. *Se debe insistir en que estos criterios se aplican al niño con buen aspecto; los que tengan un aspecto grave (sépticos) requieren evaluación, reanimación y tratamiento antibiótico empírico rápidos (en un plazo de 1 hora).*

Muchos expertos proponen que a todos los lactantes de ≤28 días de edad se les realice una evaluación completa para detectar una infección grave, se les administren antibióticos empíricos y se les ingrese en el hospital. De los tres criterios utilizados habitualmente, solamente los criterios de Rochester permiten que se considere que los lactantes de ≤28 días sean etiquetados como de «riesgo bajo» y se les trate fuera del hospital sin antimicrobianos. En un estudio, <1% de los lactantes pequeños de ≤28 días tenían IBG; sin embargo, en otro estudio en el que se aplicaron los criterios de Boston y Filadelfia a los recién nacidos, el 3-4% de los que se clasificaron como de riesgo bajo tenía IBG.

En los lactantes pequeños febriles de ≤29 días de edad con aspecto grave (con signos de enfermedad sistémica) se debe realizar una evaluación completa para detectar una IBG, incluyendo el uso de antimicrobianos y la hospitalización; sin embargo, se puede tratar con seguridad en el medio ambulatorio a los lactantes de buen aspecto utilizando los criterios de riesgo bajo que se indican en la **tabla 202.2**. Con todos estos abordajes los lactantes deben tener una exploración física normal, se debe poder realizar de forma fiable un seguimiento estrecho, y deben cumplir determinados criterios de laboratorio y/o radiográficos. De acuerdo con estos protocolos, se debería realizar una punción lumbar (PL) en todos los lactantes de acuerdo con

Tabla 202.2 Protocolos para identificar a los lactantes febriles con riesgo bajo de infección bacteriana grave (IBG)**CRITERIOS DE BOSTON**

- Lactantes febriles de 0-27 días
1. Antimicrobianos empíricos
 2. Ingreso hospitalario
- Lactantes febriles de 28-89 días: riesgo no bajo
1. Antimicrobianos empíricos
 2. Ingreso hospitalario
- Lactantes febriles de 28-89 días: riesgo bajo
1. Una dosis de ceftriaxona i.v.
 2. Alta al domicilio con seguimiento en 24 h
 3. Riesgo de IBG del 5,4%

Criterios de riesgo bajo

1. Exploración normal y buen aspecto
2. Cuidador disponible por teléfono
3. Sin antimicrobianos, sin vacuna DTPa en las 48 h previas
4. Cumple todos los criterios de laboratorio/radiográficos
 - a. Sangre periférica: recuento LEU <20.000 por mm³
 - b. Orina
 - i. Análisis de orina con <10 LEU por cga
 - ii. Análisis de tira reactiva negativo para esterasa leucocitaria
 - c. LCR: recuento LEU <10 por mm³
 - d. Radiografía de tórax: sin infiltrado en la radiografía de tórax (realizar solo si hay signos de enfermedad respiratoria)

CRITERIOS DE FILADELFIA

- Lactantes febriles de 0-28 días
1. Antimicrobianos empíricos
 2. Ingreso hospitalario
- Lactantes febriles de 29-56 días: riesgo no bajo
1. Antimicrobianos empíricos
 2. Ingreso hospitalario
- Lactantes febriles de 29-56 días: riesgo bajo
1. Sin antibióticos
 2. Alta al domicilio con seguimiento en 24 h
 3. Riesgo de IBG <1%

Criterios de riesgo bajo

1. Exploración normal y buen aspecto
2. Cuidador disponible para contacto
3. Cumple todos los criterios de laboratorio/radiográficos
 - a. Sangre periférica
 - i. Recuento LEU <15.000 por mm³
 - ii. Proporción de neutrófilos en banda <0,2
 - b. Orina
 - i. < 10 LEU por cga
 - ii. Sin bacterias en la tinción de Gram
 - c. LCR
 - i. Recuento LEU <8 por mm³
 - ii. Tinción de Gram negativa
 - iii. Muestra no hemorrágica
 - d. Radiografía de tórax: sin infiltrado
 - e. Heces (obtener solo si heces sueltas o acuosas)
 - i. Sin sangre
 - ii. Pocos o ningún LEU en el frotis

CRITERIOS DE ROCHESTER

- Lactantes febriles de 0-60 días: riesgo no bajo
1. Antimicrobianos empíricos
 2. Ingreso hospitalario
- Lactantes febriles de 0-60 días: riesgo bajo
1. Sin antimicrobianos
 2. Alta al domicilio con seguimiento en 24 h
 3. Riesgo de IBG 1%

Criterios de riesgo bajo

1. Exploración normal y buen aspecto
2. Previamente sano, gestación a término, sin tratamiento antimicrobiano perinatal/reciente, sin hiperbilirrubinemia no explicada
3. Cumple todos los criterios de laboratorio/radiográficos
 - a. Sangre periférica
 - i. Recuento LEU 5.000-15.000 por mm³
 - ii. Recuento absoluto de bandas ≤1.500 por mm³
 - b. Orina
 - i. ≤10 LEU por cga
 - ii. Sin bacterias en la tinción de Gram
 - c. LCR: no incluido
 - d. Radiografía de tórax: sin infiltrado (realizar solo si hay signos de enfermedad respiratoria)
 - e. Heces (obtener solo si heces sueltas o acuosas)
 - i. ≤5 LEU por cga

cga, campo de gran aumento; DTPa, difteria-tétanos-tos ferina; i.v., intravenoso; IBG, infección bacteriana grave; LCR, líquido cefalorraquídeo; LEU, leucocito.

los criterios de Boston o Filadelfia, mientras que no sería necesario en los lactantes de riesgo bajo siguiendo los criterios de Rochester. Hay muchas variaciones en la práctica clínica para la realización de PL en los lactantes de >28 días con buen aspecto. Los médicos deben tener en consideración múltiples factores, como la situación en el hogar y la posibilidad de establecer contacto con la familia, cuando se decide la realización de una PL en este grupo de edad.

Además, aproximadamente el 35% de los lactantes con **meningitis bacteriana** no tiene hemocultivo positivo.

Los protocolos que se analizan en la **tabla 202.2** se desarrollaron inicialmente para su uso en el servicio de urgencias (SU). En los lactantes a los que se evalúa en la consulta puede estar justificado un abordaje diferente cuando ya hay una relación entre el médico y la familia para facilitar una comunicación transparente y un seguimiento en el momento oportuno. En un extenso estudio de lactantes de <3 meses de edad con fiebre a los que se evaluó inicialmente por fiebre en la consulta, los médicos ingresaron a tan solo el 36% de los lactantes, aunque iniciaron antibióticos en 61 de los 63 lactantes con bacteriemia o meningitis bacteriana. Estos hallazgos sugieren que, con un seguimiento estrecho (incluyendo múltiples visitas en persona o contactos telefónicos frecuentes), se puede tratar en la consulta a algunos lactantes con fiebre que se percibe que tienen riesgo bajo de **infección bacteriana invasiva (IBI)**; bacteriemia y meningitis) por la historia clínica, la exploración física y un estudio de laboratorio normal pero limitado. Es importante señalar que el 3% de los lactantes con IBG no recibió inicialmente antibióticos empíricos, lo que obliga a hacer una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios del

estudio selectivo, en lugar de universal, y del tratamiento antibiótico empírico de los lactantes febriles a los que se evalúa en la consulta.

Enfermedades respiratorias virales

Varios estudios han mostrado una reducción del riesgo de IBG en los lactantes que tienen un estudio positivo de gripe o VRS, aunque el riesgo de IU sigue siendo elevado. En un estudio prospectivo, el riesgo de IBG en recién nacidos de <28 días de edad no se alteró por la presencia o ausencia de infección por el VRS. A la vista de estos datos, en los lactantes pequeños con fiebre y bronquiolitis puede no ser necesaria una PL, especialmente si se les puede vigilar de cerca o hacer un seguimiento estrecho.

Infección urinaria y meningitis bacteriana

Tradicionalmente se realizaba una evaluación completa para detectar infecciones, incluyendo PL, los lactantes con hallazgos anormales en el análisis de orina (AO). En lactantes de >28 días de edad con buen aspecto y alteraciones en el AO, algunos datos sugieren que el riesgo de meningitis bacteriana es muy bajo, <0,5%. En los recién nacidos de 0-28 días, el riesgo de meningitis bacteriana al mismo tiempo que con una IU es del 1-2%.

Se ha descrito pleocitosis del LCR sin meningitis bacteriana (es decir, **pleocitosis estéril**) en lactantes con IU. Se desconoce la causa de este hecho; en algunos estudios este fenómeno se ha atribuido a PL traumáticas o infecciones víricas no detectadas, más que a la inflamación en el contexto de una enfermedad sistémica.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Hemograma completo

A menudo se realiza un hemograma completo (HC) de la sangre periférica con recuento diferencial cuando se evalúa a recién nacidos y lactantes con fiebre. El recuento leucocitario (LEU) por sí solo no puede predecir con exactitud el riesgo de IBG. En una serie, el uso aislado de los valores de corte de LEU de los criterios de Rochester, con normalidad en el intervalo de 5-15.000 LEU/mm³, pasaría por alto al menos el 33% de los lactantes con bacteriemia y el 40% de los que tenían meningitis. En un estudio prospectivo no se vio aumento del riesgo de IBG en lactantes pequeños de buen aspecto con leucopenia (recuento LEU <5.000/mm³). El recuento LEU combinado con otros factores puede ayudar a determinar el riesgo de IBG de un lactante, aunque no se debe utilizar de forma aislada para predecir el riesgo de infección.

Hemocultivo

La posibilidad de identificar patógenos en la sangre depende del volumen de sangre, del momento de obtención de la muestra para cultivo en relación con la administración de antimicrobianos y, en menor grado, del número de hemocultivos obtenidos. Un hemocultivo negativo no elimina el riesgo de meningitis bacteriana; en un estudio, el 38% de los lactantes con meningitis bacteriana confirmada mediante cultivo tenía hemocultivos negativos. Se puede consultar más información sobre el tiempo hasta la positividad de los hemocultivos en recién nacidos y lactantes pequeños en «Alta del hospital», más adelante.

Análisis de orina

Diferentes métodos pueden ayudar a hacer un diagnóstico de presunción de IU mientras se esperan los resultados del cultivo de orina. El AO *tradicional* consiste en el análisis bioquímico de la orina con una tira reactiva para detectar nitritos o esterasa leucocitaria (LE) y el estudio microscópico de la orina para detectar LEU y bacterias. Un estudio encontró que el AO tradicional tenía un valor predictivo negativo (VPN) mayor que el estudio con tira reactiva solo (el 99,2 y el 98,7%, respectivamente), aunque el análisis con tira reactiva solo tuvo mayor valor predictivo positivo (VPP, el 66,8% para el análisis con tira reactiva solo, y el 51,2% para el AO tradicional). El AO *mejorado* incluye el recuento celular con hemocitómetro (para reducir la variabilidad de los recuentos de células en orina) y la tinción de Gram de orina no centrifugada. El AO mejorado tiene mayor sensibilidad que el AO tradicional, aunque la especificidad es comparable. Sin embargo, no se ha estudiado el AO mejorado en la mayor parte de los protocolos de uso habitual para la evaluación del lactante con fiebre, y muchos centros/consultas no lo realizan.

Líquido cefalorraquídeo

La evaluación del LCR consiste en el cultivo y la tinción de Gram, el recuento celular y la cuantificación de la glucosa y las proteínas. También se puede solicitar un análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), dependiendo de la situación clínica, habitualmente para detectar enterovirus o VHS. Los parámetros normales del LCR varían según la edad del lactante y se deben interpretar combinados con otros factores de riesgo clínicos y de los antecedentes, porque algunos lactantes con parámetros normales del LCR pueden tener infecciones del SNC (tabla 202.3). La tinción de Gram del LCR puede ser un complemento útil a otros parámetros del LCR debido a la elevada especificidad de la prueba (99,3-99,9%, es decir, relativamente pocos resultados falsos positivos), aunque el intervalo de sensibilidad descrito es mucho más amplio (67-94,1%).

La interpretación del LCR puede ser difícil cuando la PL ha sido traumática, porque el LCR está contaminado con sangre periférica. Algunos médicos consideran que es normal un cociente de LEU a eritrocitos (ERI) de 1:500 en el LCR. Otros proponen calcular los LEU esperados en el LCR utilizando los valores de LEU y ERI de la sangre periférica, y usando después el cociente observado:predicho de LEU en el LCR para facilitar la identificación de la meningitis bacteriana. Este cálculo supone que la proporción de LEU a ERI en la sangre periférica se mantiene constante después de su introducción en el LCR. La fórmula es la siguiente:

$$\text{LEU en LCR predichos} = \text{ERI en LCR} \times (\text{LEU en sangre periférica} / \text{ERI en sangre periférica})$$

Un estudio de cohortes retrospectivo concluyó que un cociente de LEU en LCR observados/predichos ≤0,01 era útil para predecir la ausencia de meningitis bacteriana; sin embargo, otro estudio de cohortes retrospectivo y una serie de casos de PL traumáticas concluyeron que el ajuste del recuento de LEU en el LCR no mejora la exactitud para el diagnóstico de meningitis en los pacientes con PL traumáticas. Los médicos pueden valorar el ingreso

Tabla 202.3

Valores de los parámetros del líquido cefalorraquídeo (LCR) en recién nacidos y lactantes por edades

RECUENTO LEUCOCITARIO EN EL LCR	CÉLULAS/mm ³
Límite superior de la normalidad por edad*	
1-28 días	18
29-60 días	8,5
61-90 días	8,5
Percentil 90 por edad†	
0-7 días	26
8-28 días	8-9
29-56 días	6-8
Percentil 95 por edad‡	
0-28 días	19
29-56 días	9
Proteínas en LCR	mg/dl
Límite superior de la normalidad por edad*	
1-28 días	131
29-60 días	105,5
61-90 días	71
Percentil 90 por edad†	
0-7 días	153
8-28 días	84-106
29-56 días	84-105
Percentil 95 por edad§	
0-14 días	132
15-28 días	100
29-42 días	89
43-56 días	83
Glucosa en LCR	mg/dl
Límite inferior de la normalidad por edad*	
1-28 días	30
29-60 días	30,5
61-90 días	33,5
Percentil 10 para lactantes de 0-56 días†	38-43

*Datos de Byington CL, Kendrick J, Sheng X: Normative cerebrospinal fluid profiles in febrile infants, *J Pediatr* 158(1):130-134, 2011. En todos los lactantes la punción lumbar (PL) no fue traumática, y no tenían datos de infección bacteriana o vírica.

†Datos de Chadwick SL, Wilson JW, Levin JE, Martin JM: Cerebrospinal fluid characteristics of infants who present to the emergency department with fever: establishing normal values by week of age, *Pediatr Infect Dis J* 30(4):e63-e67, 2011. Se excluyó a los lactantes que tuvieran meningitis viral o bacteriana identificada, hemocultivos o urocultivos positivos, derivación ventriculoperitoneal, neurocirugía/antibióticos/convulsiones recientes, o PL traumática.

‡Datos de Kestenbaum LA, Ebberson J, Zorc JJ, et al: Defining cerebrospinal fluid white blood cell count reference values in neonates and young infants, *Pediatrics* 125(2):257-264, 2010. Se excluyó a los lactantes por PL traumática, infección bacteriana grave, infección congénita, convulsiones, presencia de derivación peritoneal o estudio positivo del LCR para enterovirus.

§Datos de Shah SS, Ebberson J, Kestenbaum LA, et al: Age-specific reference values for cerebrospinal fluid protein concentration in neonates and young infants, *J Hosp Med* 6(1):22-27, 2011. Se excluyó a los lactantes por PL traumática, infección bacteriana grave, infección congénita, convulsiones, presencia de derivación peritoneal, estudio positivo del LCR para enterovirus o elevación de la bilirrubina sérica.

hospitalario y los antimicrobianos empíricos en los pacientes con PL traumática (de acuerdo con los criterios de Filadelfia) a la vista de la dificultad en la interpretación del recuento de LEU en el LCR cuando la muestra está contaminada por sangre.

El tratamiento con antibióticos antes de la PL puede complicar la interpretación de los parámetros del LCR. Los cultivos del LCR se negativizan con relativa rapidez después de la administración del antibiótico, en un plazo de 2 horas para *N. meningitidis* y en 4-24 horas para *S. pneumoniae*. En los pacientes con meningitis bacteriana, la glucosa del LCR aumenta hasta el intervalo normal, habitualmente en las 4-24 horas siguientes a la administración del antibiótico, mientras que las concentraciones de proteínas en el LCR, a pesar de disminuir, se mantienen en valores anormales durante >24 horas después de la administración del antibiótico. Los

cambios del recuento LEU y del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) en el LCR son mínimos en las primeras 24 horas de tratamiento antibiótico. Por tanto, los hallazgos en el LCR pueden ofrecer información importante para el tratamiento incluso aunque se hayan administrado antibióticos antes de la PL. El estudio mediante PCR múltiple para identificar patógenos bacterianos comunes no se debería ver afectado por el tratamiento antibiótico previo.

Estudio para detectar el virus del herpes simple

No hay consenso sobre a qué recién nacidos se debe estudiar y tratar empíricamente por infección por el VHS. Los datos de los antecedentes y la historia clínica que deben llevar a sospechar infección por el VHS incluyen exposición a personas infectadas por el VHS, particularmente madres con infecciones primarias por el VHS o un primer episodio de infección genital; convulsiones o exploración neurológica normal; exantema vesicular; aspecto de gravedad; apnea; hipotermia; exantema petequial o hemorragia excesiva, o antecedentes de un electrodo en el cuero cabelludo. Sin embargo, los recién nacidos con infección por VHS pueden no tener ninguna característica de alto riesgo en la historia clínica o los antecedentes, particularmente en la enfermedad aislada del SNC en fases tempranas. Los abordajes publicados para el estudio del VHS en el periodo neonatal incluyen: 1) estudio y tratamiento empírico de todos los recién nacidos de <21 días de edad a los que se evalúe para detectar infección; 2) estudio y tratamiento empírico de los recién nacidos que tengan características clínicas de alto riesgo de VHS, y 3) estudio y tratamiento empírico de todos los recién nacidos con características de alto riesgo más estudio del LCR en todos los recién nacidos de <21 días de edad mientras se retrasa el tratamiento con aciclovir empírico en aquellos que no tengan características de alto riesgo, salvo que el estudio mediante PCR del VHS del LCR sea positivo.

El comité de enfermedades infecciosas de la American Academy of Pediatrics (AAP) recomienda que se realicen las siguientes pruebas de laboratorio en los recién nacidos a los que se evalúe para detectar VHS: cultivos superficiales de las mucosas de la boca, la conjuntiva, la nasofaringe y el recto, y de cualquier vesícula; PCR del LCR (sensibilidad: 75-100%); PCR de sangre entera, y concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT). El estudio de PCR del VHS de la boca, la conjuntiva, la nasofaringe, el recto y las vesículas es más sensible que el cultivo, con una especificidad comparable, aunque no se han realizado comparaciones directas en recién nacidos.

Estudio para detectar enterovirus

El enterovirus es una causa frecuente y habitualmente benigna de fiebre en los lactantes febriles, aunque en la presentación inicial puede ser difícil distinguirlo de una IBG. La PCR del LCR para detectar enterovirus es un método sensible y rápido para diagnosticar la infección. En un estudio retrospectivo de pacientes con estudio del LCR para detectar enterovirus no se encontraron casos de meningitis bacteriana en los pacientes con positividad de la PCR para enterovirus; este estudio no incluyó a recién nacidos de ≤28 días de edad. Varios estudios han encontrado menor duración de la estancia, menor consumo de antibióticos y menores costes en los lactantes que tuvieron resultados positivos para enterovirus en el LCR. Estos resultados sugieren que durante las temporadas locales de enterovirus, y si se dispone de estudio de PCR, el estudio para detectar enterovirus puede ser útil en la evaluación de lactantes y recién nacidos febriles. Algunos centros han aplicado paneles de PCR múltiple que permiten el estudio de múltiples virus, entre ellos enterovirus y VHS (y bacterias), de forma simultánea.

Otros estudios diagnósticos

En algunas investigaciones se ha examinado la utilidad de los marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva (CRP) y la procalcitonina sérica (PCT) para el diagnóstico de IBG, y más en concreto de IBI (bacteriemia y meningitis). Un metaanálisis encontró que la PCT es superior al recuento LEU y la CRP para la detección de IBI en niños de <3 años de edad, mientras que en otros se encontró que la PCT era inferior a las reglas de predicción para identificar IBG en lactantes pequeños. Un estudio de cohortes prospectivo y multicéntrico de lactantes febriles de 7-91 días de edad determinó que la PCT era mejor para identificar a pacientes con IBI que la CRP, el recuento LEU o el RAN. Basándose en estos resultados, las reglas de predicción clínica para lactantes febriles, como el abordaje *step by step* (paso a paso), incorporan la PCT ($\geq 0,5 \text{ ng/ml}$) y la CRP ($>20 \text{ mg/l}$), junto con la edad ≤ 21 días, el aspecto de gravedad, el RAN $>10.000/\text{mm}^3$ y la piuria en un abordaje escalonado para determinar qué pacientes tienen riesgo elevado de IBI; solamente el 0,7% de los lactantes que no cumplían ninguno de estos criterios tenía IBI.

Como ya se ha descrito previamente, los lactantes mayores con positividad en el estudio de VRS y gripe tienen un riesgo muy bajo de IBG aparte de IU. En una extensa encuesta basada en casos se vio una disminución de las tasas de ingreso y del uso de antibióticos en lactantes con positividad en las pruebas de virus respiratorios, y en otro estudio se vio que la aplicación de un algoritmo asistencial que incorporaba el estudio de virus llevó a una menor duración de la estancia y a ciclos de antibióticos más cortos.

Es poco probable que las radiografías de tórax tengan utilidad clínica en la evaluación de los lactantes febriles sin síntomas respiratorios. En los estudios que han analizado el uso sistemático de las radiografías se ha visto que tienen poca utilidad porque en los lactantes sin síntomas respiratorios la mayor parte de los resultados eran normales, y puede ser difícil interpretar los resultados anormales.

TRATAMIENTO

Antimicrobianos

Los recién nacidos y lactantes a los que se ingrese en el hospital para evaluar una IBG deben recibir tratamiento antimicrobiano. Los regímenes utilizados habitualmente incluyen: 1) una cefalosporina de tercera generación (habitualmente cefepima), 2) una cefalosporina de tercera generación más ampicilina o 3) un aminoglucósido y ampicilina.

La **ampicilina** es el tratamiento preferido de los EGB y cubre *L. monocytogenes* y muchas bacterias del género *Enterococcus*. En los recién nacidos de 0-28 días se han recomendado las opciones 2 o 3 a la vista del riesgo de *L. monocytogenes*. En los lactantes pequeños de >28 días, la opción 1 (cefalosporina de tercera generación: ceftriaxona) puede ser una opción razonable. En los lactantes de aspecto grave y en los que tienen positividad de la tinción de Gram del LCR, otros antibióticos pueden ser **vancomicina** o antibióticos de amplio espectro, como los carbapenemes. La epidemiología y los patrones de resistencia locales pueden ayudar a tomar la decisión. Los recién nacidos en los que se sospeche VHS deben ser tratados empíricamente con aciclovir a dosis elevadas (60 mg/kg/día).

La duración del tratamiento y la vía de administración de los antimicrobianos dependen de la infección. Se pueden ver más detalles dependiendo de las infecciones y los microorganismos específicos en los siguientes capítulos: meningitis (cap. 129), infección urinaria (cap. 553), *Escherichia coli* (cap. 227), EGB (cap. 211) y VHS (cap. 279).

Alta del hospital

Tradicionalmente, los lactantes permanecían en el hospital recibiendo tratamiento antimicrobiano hasta que los cultivos bacterianos habían sido negativos durante 48 horas o incluso más. Múltiples estudios han sugerido que pueden ser razonables períodos de observación del cultivo más cortos (es decir, 24 o 36 horas) porque la mayor parte de los patógenos de la sangre crecen en este marco temporal cuando se utilizan sistemas automáticos de monitorización del hemocultivo. En un estudio transversal retrospectivo y multicéntrico, el 91% de los hemocultivos era positivo a las 24 horas, y el 96% a las 36 horas. Pocos estudios han evaluado el **tiempo hasta la positividad** de los cultivos del LCR y los urocultivos, aunque en un extenso estudio de lactantes febriles de 28-90 días de edad, todos los cultivos positivos del LCR crecieron en las primeras 24 horas (mediana del tiempo hasta la positividad, 18 horas). El 1,3% de los hemocultivos creció después de 24 horas (mediana del tiempo hasta la positividad, 16 horas), y el 0,9% de los urocultivos creció después de 24 horas (mediana del tiempo hasta la positividad, 16 horas). En los recién nacidos a los que se evalúa para detectar VHS es razonable esperar los resultados del estudio del VHS antes del alta al domicilio. En los pacientes en los que se han identificado infecciones bacterianas o por el VHS, la duración de la estancia hospitalaria estará determinada por el patógeno específico y la localización de la infección.

PRONÓSTICO

La mayor parte de los recién nacidos y lactantes pequeños con fiebre y buen aspecto se recuperan rápidamente y con relativa rapidez, dependiendo de la causa de la fiebre. La mayor parte de las muertes y de la morbilidad a largo plazo en relación con la infección se debe a infección por el VHS o a meningitis bacteriana. Las tasas de mortalidad descriptas para el VHS son del 27-31% para la enfermedad diseminada y el 4-6% para la enfermedad del SNC. El 83% de los pacientes con enfermedad diseminada que sobreviven y el 31% de los que tienen enfermedad del SNC tendrán un desarrollo normal a los 12 meses de edad. La mortalidad de la meningitis bacteriana varía dependiendo del patógeno, aunque va del 4 al 15%. En un estudio de niños que habían tenido meningitis en la lactancia, el 84% tenía un desarrollo normal a los 5 años de edad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 203

Fiebre en el niño mayor

Paul L. Aronson y Mark I. Neuman

La fiebre es el motivo más frecuente por el que un niño solicita asistencia médica. Aunque la mayor parte de los lactantes y niños tiene causas virales benignas de fiebre, un pequeño porcentaje tendrá infecciones más graves. Al contrario de lo que ocurre en los lactantes de <2 meses de edad, en los niños mayores con fiebre los pediatras pueden confiar más en los síntomas y hallazgos de la exploración física para hacer un diagnóstico. El estudio diagnóstico, que incluye pruebas de laboratorio y estudios radiográficos, no

está indicado de forma sistemática salvo que haya incertidumbre diagnóstica después de la exploración y si el paciente tiene aspecto grave. Puede haber infecciones ocultas, como infecciones urinarias (IU), y el estudio para la detección de estas infecciones debe estar guiado por la edad y el sexo del paciente y la magnitud de la fiebre.

DIAGNÓSTICO

Las muchas posibles causas de fiebre en los lactantes mayores y niños se pueden clasificar a grandes rasgos en infecciones virales y bacterianas, que se pueden subclasificar por región corporal, además de otras causas menos frecuentes, como son las inflamatorias, oncológicas, endocrinas y medicamentosas (**tabla 203.1**).

Infecciones virales

Las infecciones virales constituyen la causa más frecuente de fiebre, y su prevalencia varía dependiendo de la estación. En verano y al principio del

Tabla 203.1 Etiología de la fiebre en niños de >2 meses de edad

INFECCIOSAS	
Sistema nervioso central	
Meningitis bacteriana	
Meningitis viral	
Encefalitis viral	
Absceso epidural	
Absceso cerebral	
Oído, nariz y garganta	
Otitis media aguda	
Mastoiditis	
Infeción viral de las vías respiratorias superiores (p. ej., catarro común)	
Sinusitis bacteriana aguda	
Faringitis estreptocócica aguda	
Faringitis viral aguda	
Absceso retrofaríngeo	
Angina de Ludwig	
Absceso periamigdalino	
Herpangina	
Gingivoestomatitis por el virus del herpes simple	
Linfadenitis bacteriana aguda	
Laringotraqueítis viral (es decir, crup)	
Traqueítis bacteriana	
Epiglotitis	
Síndrome de Lemierre	
Cara y ojo	
Parotiditis (viral y bacteriana)	
Erisipela	
Celulitis preseptal	
Celulitis orbitaria	
Vías respiratorias inferiores	
Bronquiolitis viral aguda	
Neumonía (viral y bacteriana)	
Neumonía complicada (p. ej., empiema, derrame pleural)	
Tuberculosis	
Corazón	
Pericarditis	
Miocarditis	
Endocarditis	
Gastrointestinal	
Gastroenteritis (viral y bacteriana)	
Adenitis mesentérica	
Apendicitis aguda	
Hepatitis	
Pancreatitis	
Enfermedad de la vesícula biliar (p. ej., colecistitis, colangitis)	
Absceso intraabdominal	
Genitourinario	
Infección urinaria/pielonefritis	
Absceso renal	
Epididimitis	
Enfermedad inflamatoria pélvica	
Absceso tuboovárico	
Piel, partes blandas y músculo	
Exantemas virales (p. ej., varicela, virus Coxsakie, roséola, sarampión)	
Escarlatina	
Sífilis	
Celulitis	
Absceso	
Fascitis necrosante	
Miositis (viral y bacteriana)	
Huesos y articulaciones	
Osteomielitis	
Artritis séptica	
Sinovitis transitoria	
Discitis	
Mediada por toxinas	
Síndrome de shock tóxico	
Síndrome de piel escaldada estafilocócico	
Infecciones bacterianas invasivas	
Bacteriemia oculta	
Septicemia bacteriana	
Meningitis bacteriana	
Infección gonocócica diseminada	
Transmitida por vectores (garrapatas, mosquitos)	
Enfermedad de Lyme	
Rickettsias (p. ej., fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, erliquiosis)	
Arbovirus (p. ej., virus del Nilo occidental)	
Fiebre del dengue	
INFLAMATORIAS	
Enfermedad de Kawasaki	
Fiebre reumática aguda	
Lupus eritematoso sistémico	
Enfermedad inflamatoria intestinal	
Artritis idiopática juvenil	
Púrpura de Henoch-Schönlein	
Otras enfermedades reumatológicas (p. ej., dermatomiositis)	
Síndromes de fiebre periódica	
Síndrome similar a la enfermedad del suero	
ONCOLÓGICA	
Leucemia	
Linfoma	
Tumores sólidos (p. ej., neuroblastoma)	
ENDOCRINA	
Tirotoxicosis/tormenta tiroidea	
MEDICAMENTOSA	
Síndrome serotonínico	
Síndrome tóxico anticolinérgico (p. ej., antihistamínicos)	
Síndrome tóxico simpaticomimético (p. ej., cocaína)	
Toxicidad por salicilatos	
OTROS	
Linfohistiocitosis hemofagocítica	
Síndrome de activación de macrófagos	
Displasia ectodérmica	
Disautonomía	

otoño predominan los enterovirus (p. ej., virus Coxsakie), que habitualmente se manifiestan como fiebre aftosa infantil, herpangina, meningitis aséptica u otras diversas manifestaciones. A finales de otoño e invierno son frecuentes las infecciones virales de las vías respiratorias superiores e inferiores, como las causadas por el virus respiratorio sincitial (VRS) y el virus gripe, y las infecciones causadas por virus gastrointestinales (GI) como norovirus y rotavirus. El virus paragripe es una causa frecuente de **laringotraqueo-bronquitis (crup)**, aparece principalmente en otoño y primavera, y afecta principalmente a lactantes y niños pequeños. La varicela es una causa de fiebre menos frecuente que en el pasado por la vacunación infantil, aunque sigue produciéndose, con la máxima incidencia en invierno y el principio de primavera.

Infecciones bacterianas

Aunque las infecciones virales son la causa más frecuente de fiebre en lactantes mayores y niños y a menudo se diagnostican por los síntomas y los hallazgos de la exploración física, también se producen infecciones bacterianas. Las infecciones bacterianas frecuentes incluyen **otitis media aguda** y **faringitis estreptocócica**. La otitis media aguda se diagnostica por la presencia de una membrana timpánica abultada, eritematosa e inmóvil tras la insuflación. La faringitis estreptocócica se produce la

mayor parte de las ocasiones a finales de otoño y en invierno y es poco habitual antes de los 3 años de edad. La presencia de hallazgos focales en la auscultación, como crepitantes, es indicativa de una infección de las vías respiratorias inferiores, como una neumonía bacteriana, aunque también puede estar presente en niños con **bronquiolitis**. La **neumonía atípica** causada por *Mycoplasma* generalmente se produce en niños en edad escolar y suele asociarse a cefalea, malestar y febrícula. La presencia de dolor cervical o babeo puede indicar una infección cervical profunda, como un **absceso retrofaríngeo**, que aparece en lactantes y niños pequeños, o un **absceso periamigdalino**, que suele afectar a niños mayores. Las infecciones de piel y partes blandas, como celulitis y abscesos, también se pueden manifestar con fiebre; las nalgas son una localización frecuente de los abscesos en los niños pequeños. Las infecciones óseas y articulares, como **osteomielitis** y **artritis séptica**, se pueden manifestar con fiebre y negativa a llevar carga o cojera en el niño pequeño. Se deben sospechar infecciones bacterianas invasivas, como **septicemia** y **meningitis bacteriana**, en los niños pequeños que consultan con fiebre. Aunque son poco habituales, estas infecciones pueden ser mortales y requieren una detección y un tratamiento tempranos. Los niños con septicemia grave suelen tener aspecto de gravedad, letargo y taquicardia, y las petequias pueden ser un hallazgo temprano en los niños con meningococemia u

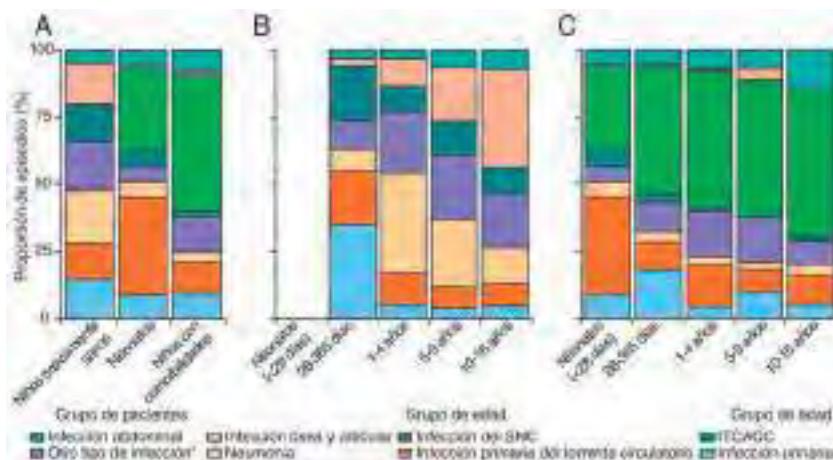


Fig. 203.1 Distribución por edades de las localizaciones de las infecciones que causan septicemia bacteriana confirmada mediante hemocultivo en niños. Las localizaciones de las infecciones se muestran en A, los tres grupos de pacientes juntos, y también por separado para B, niños de ≥ 28 días de edad previamente sanos, y C, niños de ≥ 28 días de edad con comorbilidades y recién nacidos. ITCACC, infección del torrente circulatorio asociada a un catéter central; SNC, sistema nervioso central. *Infección cutánea, infección de herida, endocarditis, síndrome de shock tóxico; infección de oídos, nariz o garganta; otra infección focal no especificada. (De Agyeman PKA, Schlapbach LJ, Giannoni E, et al: Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study, Lancet Child Adolesc 1:124-133, 2017, Fig 3.)

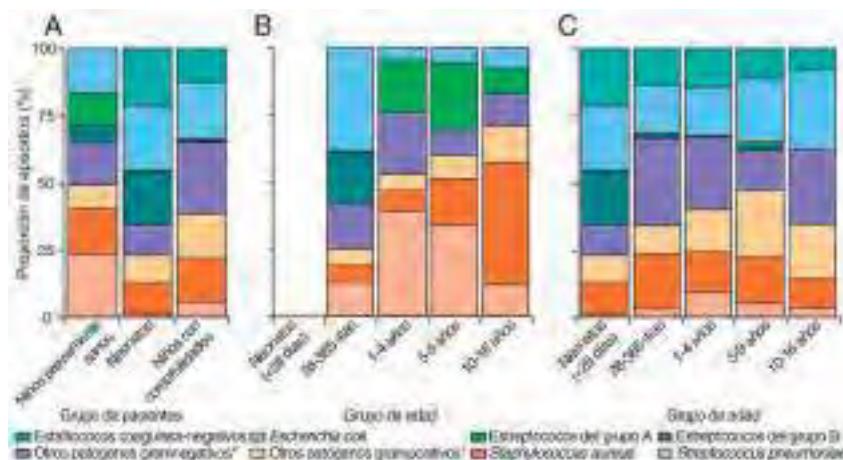


Fig. 203.2 Distribución por edades de los patógenos que producen septicemia bacteriana confirmada mediante hemocultivo en niños. Los patógenos aislados en los hemocultivos se muestran en A, los tres grupos de pacientes juntos, y también por separado para B, en niños de 28 días de edad previamente sanos, y C, niños de 28 días de edad con comorbilidades y recién nacidos. **Pseudomonas aeruginosa*, género *Klebsiella*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, otros patógenos gramnegativos. †Género *Enterococcus*, estreptococos del grupo viridans, otros patógenos grampositivos. (De Agyeman PKA, Schlapbach LJ, Giannoni E, et al: Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study, Lancet Child Adolesc 1:124-133, 2017, Fig 4.)

Tabla 203.2

Factores de riesgo de infección urinaria en pacientes de 2-24 meses de edad

NIÑAS	NIÑOS
Raza blanca	Los niños no circuncidados tienen mayor riesgo
Edad <1 año	Raza no blanca
Temperatura ≥39 °C	Temperatura ≥39 °C
Duración de la fiebre ≥2 días	Duración de la fiebre >1 día
Sin origen evidente de infección	Sin origen evidente de infección

Adaptada de Subcommittee on Urinary Tract Infection et al. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months, *Pediatrics* 128(3):595-610, 2011.

otras enfermedades bacterianas invasivas. Las **figuras 203.1 y 203.2** muestran los diagnósticos relacionados con la edad y los microorganismos que producen septicemia bacteriana en lactantes y niños. Los niños con fiebre que están inmunodeprimidos, como los que reciben quimioterapia o los que tienen enfermedad drepanocítica, tienen mayor riesgo de infección bacteriana invasiva.

Se debe tener precaución especial en los **lactantes y niños de 2-24 meses de edad** porque tienen unas capacidades verbales limitadas, tienen riesgo de infecciones bacterianas ocultas y pueden estar por lo demás asintomáticos excepto por la fiebre (v. cap. 202).

Infección urinaria oculta

En los niños de 2-24 meses de edad sin síntomas o hallazgos en la exploración física que identifiquen otro origen focal de infección, la prevalencia de las IU puede ser de hasta el 5-10%. El mayor riesgo de IU se da en niños no circuncidados y niñas, con una incidencia de infección muy baja (<0,5%) en los niños circuncidados. La **tabla 203.2** enumera los factores de riesgo de IU oculta.

Bacteriemia oculta

Se define la bacteriemia oculta como un hemocultivo positivo para un patógeno en un niño con buen aspecto y sin un origen evidente de infección. En la década de 1990, antes de los programas de vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y *Streptococcus pneumoniae*, hasta el 5% de los niños pequeños de 2 a 24 meses de edad (hasta 36) con fiebre ≥39 °C tenía bacteriemia oculta, sobre todo por *S. pneumoniae*. Actualmente la prevalencia de bacteriemia oculta es <1% en niños pequeños febriles con buen aspecto general. La inmensa mayor parte de los casos de bacteriemia oculta neumocócica es transitoria, y una pequeña proporción de estos niños presenta nuevas infecciones focales, septicemia u otras secuelas. Los niños no vacunados o vacunados de forma incompleta siguen teniendo mayor riesgo de bacteriemia oculta por neumococo (v. cap. 209). No debe considerarse que la bacteriemia causada por Hib o por el meningococo sea benigna, porque puede producirse rápidamente una infección invasiva grave después de la bacteriemia.

ABORDAJE GENERAL

El abordaje general de la fiebre en el niño mayor comienza con una evaluación del aspecto general y las constantes vitales del niño. Se debe realizar una anamnesis detallada de la enfermedad actual y una exploración física completa para identificar la causa de la fiebre.

Aspecto general y constantes vitales

Los niños que tienen aspecto de gravedad o tóxico, o que tienen unas constantes vitales normales (p. ej., taquicardia, taquipnea, hipotensión), requieren una evaluación rápida, incluyendo una exploración física dirigida para evaluar la presencia de una infección bacteriana invasiva. En el niño con buen aspecto general se puede realizar una anamnesis y una exploración física más detalladas.

Síntomas

Se debe obtener del cuidador (y del paciente, cuando proceda) una historia clínica completa que incluya la caracterización de la fiebre y cualquier otro síntoma asociado. Se debe evaluar la intensidad y la duración de la fiebre, y se debe reseñar el método de medición de la temperatura (p. ej., rectal, oral, axilar). En los niños con fiebre prolongada es importante determinar si la fiebre ha sido episódica o persistente. Los pacientes con fiebre prolongada pueden tener infecciones ocultas, IU, infecciones óseas o de partes blandas,

o una enfermedad inflamatoria u oncológica. Además, se debe sospechar **enfermedad de Kawasaki** en los niños que tengan fiebre prolongada, y está justificada la evaluación cuidadosa para detectar otros estigmas asociados a esa enfermedad (v. cap. 191).

Después de haber caracterizado la fiebre es importante preguntar sistemáticamente por la presencia de síntomas que puedan indicar su causa, como los síntomas de las infecciones virales habituales (p. ej., rinorrea, tos, vómitos y diarrea). Además, se debe preguntar por síntomas de todos los sistemas corporales: cefalea, dolor de oído, dolor de garganta, dolor o tumefacción cervical, dificultad respiratoria, dolor torácico, dolor abdominal, exantema o cambios en el color de la piel, dolor en las extremidades o dificultad para deambular (incluyendo la negativa a cargar peso en un niño pequeño), y nivel de actividad general. En niños mayores, la presencia de disuria, polaquíuria o dolor de espalda puede indicar una IU. También es muy importante la evaluación de la ingesta oral y de la diuresis, porque infecciones infantiles frecuentes se pueden acompañar de deshidratación, que se asocia a mayores tasas de morbilidad. La presencia de pérdida de peso o sudores nocturnos puede indicar leucemia, linfoma o tuberculosis. Además, se debe realizar una anamnesis social completa en la que se pregunte por la asistencia a guarderías, viajes y contactos con enfermos en la guardería, el colegio o el hogar.

Exploración física

Después de evaluar el aspecto general se deben medir las constantes vitales y se debe realizar la anamnesis completa de la enfermedad actual y una exploración física completa prestando particular atención a los sistemas corporales que tengan síntomas asociados (p. ej., exploración completa de la orofaringe en niños con dolor de garganta). La exploración física completa es particularmente importante en los niños pequeños de <24 meses de edad que tienen capacidades verbales limitadas para describir el dolor localizado. En los niños mayores, la exploración física puede avanzar sistemáticamente de la cabeza a los pies, aunque en los niños pequeños, que pueden tener miedo a la exploración, es importante auscultar el corazón y los pulmones primero, antes de pasar a las partes potencialmente dolorosas de la exploración (p. ej., inspección de los oídos o de la orofaringe). Además de una evaluación cuidadosa de todos los sistemas corporales, la exploración completa debe incluir la evaluación del dolor y la movilidad del cuello, que puede estar limitada en los niños con **meningitis**. El explorador también debe palpar con cuidado para detectar **linfadenopatía**, que puede estar presente en causas tanto infecciosas como oncológicas de fiebre. El eritema y un exudado en las amígdalas con petequias en el paladar sugiere faringitis estreptocócica. El eritema, la protrusión y la disminución de la movilidad de la membrana timpánica son los signos cardinales de la otitis media aguda. Puede haber crepitantes y sibilancias difusas en la auscultación de los pulmones en la bronquiolitis viral aguda, mientras que los crepitantes focales y la disminución de los ruidos respiratorios son más compatibles con neumonía. El dolor focal a la palpación en el cuadrante inferior derecho del abdomen es indicativo de **apendicitis**, y el dolor suprapúbico a la palpación puede indicar una IU (**cistitis**). El dolor óseo focal a la palpación puede deberse a osteomielitis, mientras que el eritema, la tumefacción y la limitación de la amplitud de movimientos sugieren artritis séptica. La alteración de la marcha o el dolor con la deambulación sin hallazgos focales puede reflejar también una infección ósea o articular. También se debe realizar una exploración cuidadosa de la piel. La presencia de petequias puede sugerir infección meningocócica u otra infección bacteriana invasiva, mientras que los exantemas virales habitualmente se asocian a erupción macular o maculopapular que se blanquea con la presión.

EVALUACIÓN

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio no están indicadas de forma sistemática en el niño con buen aspecto general que no tiene un foco infeccioso en la exploración. Se debe valorar el análisis de orina dependiendo de la edad del niño y la duración de la fiebre. En general, la decisión de realizar pruebas de laboratorio debe estar guiada por el aspecto general y las constantes vitales del niño, la presencia de síntomas o hallazgos físicos específicos y la edad del niño.

En los niños que tienen aspecto grave o tóxico o que tienen alteraciones en las constantes vitales indicativas de infección bacteriana invasiva (taquicardia, hipotensión) se debe realizar una evaluación de laboratorio rápida que debe incluir un hemograma completo (HC) y hemocultivo, y posiblemente cultivos de orina y líquido cefalorraquídeo (LCR), dependiendo de la edad del niño y de la presencia o ausencia de hallazgos físicos indicativos de IU o meningitis bacteriana. En los niños inmunodeprimidos o con un catéter

venoso central también se debe realizar un estudio diagnóstico y se debe administrar tratamiento antibiótico temprano, debido al mayor riesgo de infección bacteriana invasiva.

En los niños con buen aspecto general y síntomas o signos indicativos de una infección viral de las vías respiratorias superiores o una infección GI generalmente no está indicado el estudio habitual para detectar virus. El estudio para detectar **gripe** puede estar indicado en las primeras 48 horas tras el inicio de los síntomas en algunas poblaciones de alto riesgo; la inmunodepresión, la enfermedad respiratoria o cardíaca crónica, la enfermedad drepanocítica, el ingreso hospitalario y la edad <2 años influyen en la decisión de tratar con antivirales. El estudio para detectar virus también puede ser útil en la fiebre prolongada para identificar su origen y evitar una evaluación extensa para diagnosticar enfermedades inflamatorias, como la enfermedad de Kawasaki.

La **prueba estreptocócica rápida** de la orofaringe está indicada en niños de ≥3 años de edad con signos de faringitis estreptocócica en la exploración. Aunque la faringitis estreptocócica es infrecuente en niños de <3 años de edad, en este grupo se debe realizar una prueba estreptocócica rápida si tienen signos de faringitis estreptocócica en la exploración y un contacto en el hogar con faringitis estreptocócica (v. cap. 210).

Se debe realizar un análisis de orina con tira reactiva, estudio microscópico y cultivo en los niños febriles de 2-24 meses de edad con 2 o 3 de los factores de riesgo de IU que se señalan en la **tabla 203.2**, particularmente en los niños no circuncidados y las niñas. En los niños no circuncidados y las niñas de 2-6 meses de edad con fiebre elevada o fiebre de ≥2 días de duración se puede realizar el análisis de orina incluso aunque tengan una infección de las vías respiratorias, debido al mayor riesgo de IU en este grupo de menor edad (v. cap. 553).

Como el riesgo de bacteriemia oculta es muy bajo, no está indicada la realización sistemática de análisis de sangre (p. ej., HC, hemocultivo) en la inmensa mayoría de los niños vacunados con fiebre. Los niños de <2 años de edad no vacunados o vacunados de forma insuficiente tienen mayor riesgo de bacteriemia oculta, y en esta población se puede valorar la realización de HC y hemocultivo si no hay otro origen de la infección.

Estudios radiológicos

La presencia de crepitantes focales o disminución de los ruidos respiratorios en la auscultación del niño con fiebre es sugestiva de **neumonía**. Las directrices actuales recomiendan el tratamiento antibiótico de presunción por neumonía únicamente por los datos clínicos, y reservan el uso de la radiografía de tórax a los niños con hipoxemia o dificultad respiratoria importante, y a aquellos en los que fracasa el tratamiento ambulatorio. La radiografía de tórax está indicada en los niños hospitalizados para detectar complicaciones de la neumonía, como **empiema**. La realización de otras pruebas de imagen debe estar indicada por los hallazgos de la exploración física. La presencia de babeo y dolor de cuello o garganta en un lactante o niño pequeño puede deberse a absceso retrofaríngeo, que habitualmente se confirma con pruebas de imagen, como radiografía lateral de las partes blandas del cuello o tomografía computarizada (TC) si hay un elevado índice de sospecha. Se puede realizar una ecografía para detectar **appendicitis** en niños con fiebre y dolor focal en el cuadrante inferior derecho o dolor abdominal intenso. Sin embargo, puede ser necesaria una prueba de imagen definitiva, como TC o RM, si la ecografía no es diagnóstica o si la sospecha clínica es elevada.

TRATAMIENTO

Principios generales del tratamiento

El tratamiento debe estar guiado por la presencia de síntomas específicos en la anamnesis o de signos en la exploración física. Dependiendo de la edad del niño y de la duración de la fiebre, el tratamiento también puede estar guiado por pruebas diagnósticas dirigidas, como análisis de orina y cultivo selectivo en niños pequeños con fiebre (v. **tabla 203.2** y **fig. 203.3**). El tratamiento sintomático, que incluye el uso de antitérmicos y una hidratación adecuada, se debe revisar con el paciente y el cuidador en todos los niños con fiebre. Los niños con infecciones virales generalmente solo requieren tratamiento sintomático, excepto los niños con riesgo elevado de enfermedad grave o complicada por el **virus gripe** (v. cap. 285). Los antibióticos se deben reservar a los niños con datos de infección bacteriana en la exploración física. Se puede valorar un abordaje de vigilancia expectante en los niños con **otitis media aguda**, en los que se puede entregar una receta de antibiótico a la familia con instrucciones de no comprarlo salvo que aparezcan síntomas intensos o progresivos (v. cap. 658). Se pueden prescribir antibióticos orales a niños pequeños de >2 meses de edad con IU, aunque los niños que no toleren la ingesta oral,



Fig. 203.3 Algoritmo para la evaluación y el tratamiento de la fiebre en lactantes y niños de 2 meses de edad. Hib, *Haemophilus influenzae* tipo b; LEU, recuento leucocitario.

vomitén o estén deshidratados, o que tengan aspecto tóxico, requieren antibióticos parenterales y un ingreso hospitalario.

Se debe valorar la realización de análisis de sangre, como HC y hemocultivo, para detectar **bacteriemia** oculta en niños no vacunados o con aspecto de gravedad. Una estrategia terapéutica en estos niños es administrar un antibiótico parenteral (p. ej., ceftriaxona) si tienen leucocitosis (recuento leucocitario ≥15.000/μl) mientras se esperan los resultados del hemocultivo. Los niños con aspecto tóxico o que tienen signos de septicemia o meningitis bacteriana requieren un tratamiento urgente con antibióticos parenterales, además de tratamientos complementarios para mantener el estado hemodinámico (v. cap. 88).

Es importante ofrecer una guía anticipatoria a todas las familias de niños con fiebre, incluyendo los criterios para volver al médico y la importancia del control de la fiebre y de una hidratación adecuada.

Otras consideraciones

Los niños no vacunados o con una vacunación insuficiente tienen mayor riesgo de infección bacteriana invasiva, igual que los niños inmunodeprimidos. El tratamiento de la fiebre en estos niños se describe con más detalle en el capítulo 205. Además, el abordaje de la fiebre en el viajero que regresa se debe centrar en la identificación de las infecciones habituales dependiendo de la región a la que se haya viajado (v. cap. 200).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 204

Fiebre de origen desconocido

Andrew P. Steenhoff

La fiebre de origen desconocido (FOD) es un dilema diagnóstico para los pediatras porque suele ser difícil distinguir por los datos clínicos entre causas benignas y causas potencialmente mortales. Los pediatras se enfrentan al importante desafío de no pasar por alto el diagnóstico de una enfermedad grave o una enfermedad fácilmente tratable que puede asociarse a mayor morbilidad. Afortunadamente, la FOD habitualmente es una presentación poco habitual de una enfermedad frecuente, y la mayor parte de estas enfermedades frecuentes se puede tratar con facilidad.

El diagnóstico de FOD se debe reservar a niños con una temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ documentada por un profesional sanitario y cuya causa no se ha podido identificar después de al menos 8 días de evaluación (tabla 204.1). Es importante diferenciar la FOD de la fiebre sin origen evidente (FSOE), que es la fiebre cuyo origen no se ha identificado todavía, y se diferencia de la FOD por su duración. La FSOE puede progresar a FOD si no se detecta ninguna causa después de 7 días de evaluación.

ETIOLOGÍA

Entre las diversas causas de FOD en niños se han descrito procesos infecciosos, reumáticos (del tejido conjuntivo o autoinmunitarios), autoinflamatorios, oncológicos, neurológicos, genéticos, facticios y iatrogénicos (tabla 204.2). Aunque se deben sospechar trastornos oncológicos, la mayor parte de los niños con neoplasias malignas no tiene solamente fiebre. Se debe valorar la posibilidad de fiebre medicamentosa si el paciente recibe cualquier fármaco. La fiebre medicamentosa generalmente es mantenida y no se asocia a otros síntomas. La suspensión del fármaco se asocia a desaparición de la fiebre, generalmente en un plazo de 72 horas, aunque algunos fármacos, como los yoduros, se excretan durante un periodo prolongado y la fiebre puede persistir hasta 1 mes después de la retirada del fármaco.

Tabla 204.1 Resumen de las definiciones y las características principales de los 4 subtipos de fiebre de origen desconocido (FOD)

CARACTERÍSTICA	FOD CLÁSICA	FOD ASOCIADA A LA ASISTENCIA SANITARIA	FOD ASOCIADA A INMUNODEFICIENCIAS	FOD RELACIONADA CON EL VIH
Definición	$>38^{\circ}\text{C}$, >3 semanas, >2 visitas o 1 semana en el hospital	$\geq 38^{\circ}\text{C}$, >1 semana, no presente o en incubación en el ingreso	$\geq 38^{\circ}\text{C}$, >1 semana, cultivos negativos después de 48 h	$\geq 38^{\circ}\text{C}$, >3 semanas en pacientes ambulatorios, >1 semana en pacientes ingresados, infección confirmada por el VIH
Localización del paciente	Comunidad, consulta u hospital	Hospital de cuidados agudos	Hospital o consulta	Comunidad, consulta u hospital
Causas principales	Cáncer, infecciones, enfermedades inflamatorias, no diagnosticada, hipertermia habitual	Infecciones asociadas a la asistencia sanitaria, complicaciones postoperatorias, fiebre medicamentos	La mayor parte causada por infecciones, aunque la causa está documentada en solo el 40-60%	El propio VIH, micobacterias típicas y atípicas, CMV, linfomas, toxoplasmosis, criptococosis, síndrome inflamatorio por reconstitución inmunitaria (SIRI)
Énfasis en la anamnesis	Viaje, contactos, exposición a animales e insectos, medicamentos, vacunaciones, antecedentes familiares, valvulopatías cardíacas	Operaciones intervenciones, dispositivos, consideraciones anatómicas, tratamiento con medicamentos	Fase de la quimioterapia, fármacos administrados, trastorno inmunodepresor subyacente	Fármacos, exposiciones, factores de riesgo, viajes, contactos, fase de la infección por el VIH
Énfasis en la exploración	Fondo de ojo, orofaringe, arteria temporal, abdomen, ganglios linfáticos, bazo, articulaciones, piel, uñas, genitales, recto o próstata, venas profundas de las extremidades inferiores	Heridas, drenajes, dispositivos, senos, orina	Pliegues cutáneos, localización de catéteres i.v., pulmones, área perianal	Boca, senos, piel, ganglios linfáticos, ojos, pulmones, área perianal
Énfasis en las pruebas complementarias	Estudios radiológicos, biopsias, velocidad de sedimentación, pruebas cutáneas	Estudios radiológicos, cultivos bacterianos	RXT, cultivos bacterianos	Hemograma y recuento linfocitario; pruebas serológicas; RXT, estudio de las heces; biopsias de pulmón, médula ósea e hígado para cultivo y estudio citológico; pruebas de imagen cerebrales
Tratamiento	Observación, gráfica de temperatura ambulatoria, exploraciones complementarias, evitar tratamientos medicamentosos empíricos	Depende de la situación	Protocolos de tratamiento antibiótico	Protocolos de antivirales y antimicrobianos, vacunas, revisión de los regímenes de tratamiento, buena nutrición
Evolución temporal de la enfermedad	Meses	Semanas	Días	Semanas a meses
Tiempo de realización de pruebas complementarias	Semanas	Días	Horas	Días a semanas

CMV, citomegalovirus; i.v., catéter intravenoso; RXT, radiografía de tórax; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Adaptada de Mackowak PA, Durack DT: Fever of unknown origin. En Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 7, Philadelphia, 2010, Elsevier (Table 51-1).

Tabla 204.2 Consideraciones diagnósticas en la fiebre de origen desconocido en niños

ABSCESOS	ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS
Abdominal Cerebral Dental Hepático Paravertebral Pélvico Perinéfrico Rectal Subfrénico Psoas	Enfermedad de Behçet Dermatomiositis juvenil Artritis idiopática juvenil Fiebre reumática Lupus eritematoso sistémico
ENFERMEDADES BACTERIANAS	ENFERMEDADES POR HIPERSENSIBILIDAD
Actinomicosis <i>Bartonella henselae</i> (enfermedad por arañazo de gato) Brucelosis <i>Campylobacter</i> <i>Chlamydia</i> <i>Francisella tularensis</i> (tularemia) <i>Listeria monocytogenes</i> (listeriosis) Meningococemia (crónica) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> Fiebre por mordedura de rata (<i>Streptobacillus moniliformis</i> ; forma estreptobacilar de la fiebre por mordedura de rata) <i>Salmonella</i> Tuberculosis Enfermedad de Whipple Yersiniosis	Fiebre medicamentosa Neumonitis por hipersensibilidad Enfermedad del suero Enfermedad de Weber-Christian
INFECCIONES LOCALIZADAS	NEOPLASIAS
Colangitis Endocarditis infecciosa Linfogranuloma venéreo Mastoiditis Osteomielitis Neumonía Pielonefritis Psitacosis Sinusitis	Mixoma auricular Granuloma de colesterol Enfermedad de Hodgkin Seudotumor inflamatorio Leucemia Linfoma Feocromocitoma Neuroblastoma Tumor de Wilms
ESPIROQUETAS	ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS
<i>Borrelia burgdorferi</i> (enfermedad de Lyme) Fiebre recurrente (<i>Borrelia recurrentis</i>) Leptospirosis Fiebre por mordedura de rata (<i>Spirillum minus</i> ; forma espirilar de fiebre por mordedura de rata) Sífilis	Granulomatosis con poliangitis Enfermedad de Crohn Hepatitis granulomatosa Sarcoidosis
ENFERMEDADES FÚNGICAS	ENFERMEDADES FAMILIARES Y HEREDITARIAS
Blastomicosis (extrapulmonar) Coccidioidomicosis (diseminada) Histoplasmosis (diseminada)	Displasia ectodérmica anhidrótica Neuropatías autónomas Enfermedad de Fabry Disautonomía familiar Fiebre familiar de Hibernia Fiebre mediterránea familiar, otras muchas enfermedades autoinflamatorias (cap. 188) Hipertrigliceridemia Ictiosis Crisis drepanocítica Lesión medular/cerebral
RICKETSIAS	MISCELÁNEA
Fiebre por picadura de garrapata africana <i>Ehrlichia canis</i> Fiebre Q Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas Tifus transmitido por garrapatas	Enfermedad de Addison Enfermedad de Castleman Hepatitis crónica activa Neutropenia cíclica Diabetes insípida (central y nefrógena) Fiebre medicamentosa Fiebre facticia Síndromes hemofagocíticos Fiebre hipotalámica-central Hiperostosis cortical del lactante Enfermedad inflamatoria intestinal Enfermedad de Kawasaki Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto Fiebre por humos metálicos Pancreatitis Síndromes de fiebre periódica Intoxicación Embolia pulmonar Tromboflebitis Tirotoxicosis, tiroiditis
VIRUS	
Citomegalovirus Virus de la hepatitis VIH Virus de Epstein-Barr	
ENFERMEDADES PARASITARIAS	
Amebiasis Babesiosis Giardiasis Paludismo Toxoplasmosis Triquinosis Tripanosomiasis Larva migratoria visceral (<i>Toxocara</i>)	

En la mayor parte de los casos, la FOD se debe a manifestaciones atípicas de enfermedades frecuentes. En algunos casos la presentación en forma de FOD es característica de la enfermedad (p. ej., AIJ), aunque el diagnóstico definitivo solo se puede establecer después de observación prolongada, porque inicialmente no hay hallazgos asociados o específicos en la exploración física y los resultados de todas las pruebas de laboratorio son negativos o normales.

En Estados Unidos las enfermedades infecciosas sistémicas que se diagnostican la mayor parte de las ocasiones en niños con FOD son salmonelosis, tuberculosis, enfermedades por rickettsias, sífilis, enfermedad de Lyme, enfermedad por arañazo de gato, presentaciones prolongadas atípicas de enfermedades virales frecuentes, infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), infección por citomegalovirus (CMV), hepatitis viral, coccidioidomicosis, histoplasmosis, paludismo e toxoplasmosis. Otras causas infecciosas menos frecuentes de FOD son tularemia, brucellosis, leptospirosis y fiebre por mordedura de rata. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida por sí solo habitualmente no es responsable de la FOD, aunque a menudo se producen enfermedades febres en pacientes con sida como consecuencia de las infecciones oportunistas (v. tabla 204.1).

La **artritis idiopática juvenil** (AIJ) y el **lupus eritematoso sistémico** (LES) son las enfermedades del tejido conjuntivo que con más frecuencia se asocian a FOD. La **enfermedad inflamatoria intestinal** (EII) y la **enfermedad de Kawasaki** también son causas frecuentes de FOD. Si se sospecha **fiebre facticia** (inoculación de material piógeno o manipulación del termómetro por el paciente o un progenitor), se debe documentar en el hospital la presencia y el patrón de la fiebre. Es obligatoria la observación prolongada y continua del paciente, que puede incluir la vigilancia electrónica o por video. La FOD de >6 meses de duración es poco habitual en niños y sugiere enfermedad granulomatosa, autoinflamatoria o autoinmunitaria. Es necesario repetir frecuentemente la evaluación con anamnesis, exploración física, pruebas de laboratorio y estudios radiológicos.

Históricamente el 90% de los casos de FOD en pediatría en Estados Unidos tenía una causa identificable: aproximadamente el 50% eran enfermedades infecciosas, el 10-20% enfermedades del colágeno vascular y el 10% oncológicas. Estudios posteriores de la década de 1990 ofrecieron resultados variables: el 20-44% enfermedades infecciosas, el 0-7% enfermedades del colágeno vascular, el 2-3% oncológicas y hasta el 67% no diagnosticadas. El motivo del aumento paradójico de los casos no diagnosticados de FOD irónicamente tal vez se deba a una mejora de las técnicas diagnósticas en enfermedades infecciosas y autoinmunitarias. La introducción de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la mejora de las técnicas de cultivo y el mejor conocimiento de la patogenia de las enfermedades por virus atípicos y bacterias y de los procesos autoinmunitarios probablemente contribuyan a un diagnóstico más temprano de estas enfermedades y a que menos niños con estas enfermedades lleguen a la categoría de FOD. Por el contrario, las causas de FOD siguen siendo principalmente infecciosas en los países en desarrollo, en los que las enfermedades infecciosas son más prevalentes y las técnicas diagnósticas avanzadas son más escasas.

DIAGNÓSTICO

La evaluación de la FOD requiere una anamnesis y una exploración física completas, suplementadas con algunas pruebas de laboratorio de cribado y una evaluación de laboratorio y radiológica adicional dirigida por la anamnesis o por las alteraciones en la exploración o las pruebas de cribado iniciales.

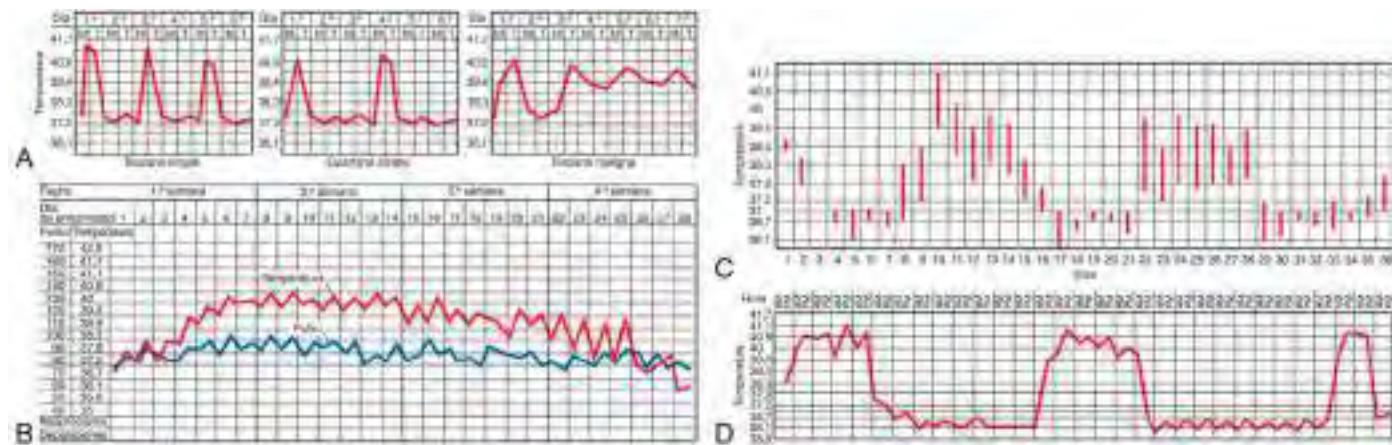


Fig. 204.1 Patrones de fiebre característicos. **A**, Paludismo. **B**, Fiebre tifoidea (con bradicardia relativa). **C**, Enfermedad de Hodgkin (patrón de fiebre de Pel-Ebstein). **D**, Borreliosis (patrón de fiebre recidivante) (De Woodward TE: The fever pattern as a clinical diagnostic aid. En Mackowiak PA, editor: Fever: basic mechanisms and management, ed 2, Philadelphia, 1997, Lippincott-Raven, pp 215-236.)

(v. tabla 204.2). A veces el **patrón de la fiebre** ayuda a formular el diagnóstico (fig. 204.1). Sin embargo, la mayor parte de las enfermedades que causan FOD no tiene un patrón de fiebre típico.

Anamnesis

Se debe realizar una anamnesis detallada de la fiebre que incluya el inicio, la frecuencia, la duración, la respuesta o la falta de respuesta al tratamiento, la recurrencia y los síntomas asociados. En los niños con **septicemia** son frecuentes los escalofríos y los picos de temperatura de repetición (independientemente de la causa), particularmente cuando se asocia a enfermedad renal, enfermedad hepática o biliar, endocarditis infecciosa, paludismo, brucellosis, fiebre por mordedura de rata o acumulación localizada de pus.

La edad del paciente también es útil para evaluar la FOD. Los niños de >6 años de edad a menudo tienen infecciones respiratorias o de las vías genitourinarias, infecciones localizadas (absceso, osteomielitis), AIJ o, raras veces, leucemia. Los pacientes adolescentes tienen más probabilidad de tener EII, procesos autoinmunitarios, linfoma o tuberculosis, además de las causas de FOD que se encuentran en los niños más pequeños.

Se debe obtener el antecedente de exposición a **animales** salvajes o domésticos. La incidencia de **infecciones zoonóticas** en Estados Unidos está aumentando, y estas enfermedades a menudo se contraen de mascotas que no tienen una enfermedad manifiesta. La vacunación de los perros contra trastornos específicos, como la **leptospirosis**, puede prevenir la enfermedad canina, aunque no siempre previene que el animal sea portador y elimine leptospiras, que se pueden transmitir a los contactos del hogar. El antecedente de ingestión de carne de conejo o ardilla podría ofrecer un indicio sobre el diagnóstico de **tularemia** orofaríngea, ganglionar o tifoidea. Se debe obtener el antecedente de picadura de garrapata o de viaje a áreas infestadas por garrapatas o parásitos.

Se debe obtener cualquier antecedente de **pica**. La ingestión de suciedad es un indicio particularmente importante sobre la infección por *Toxocara canis* (larva migratoria visceral) o *Toxoplasma gondii* (toxoplasmosis).

Se debe buscar el antecedente de hábitos alimentarios poco habituales o de viajes incluso en recién nacidos. La tuberculosis, el paludismo, la histoplasmosis y la coccidioidomicosis pueden reaparecer varios años después de haber visitado o vivido en una zona endémica. Es importante identificar las vacunaciones profilácticas y las precauciones tomadas por el paciente contra la ingestión de agua o alimentos contaminados durante los viajes al extranjero. Las piedras, la suciedad y los artefactos de regiones geográficamente distantes que se han recogido y llevado al hogar como recuerdos pueden actuar como vectores de la enfermedad.

Se deben averiguar rigurosamente los antecedentes de **medicación**, que deben obtener información sobre preparados de venta sin receta y fármacos tópicos, incluyendo colirios, que se pueden asociar a fiebre inducida por atropina.

También es importante el trasfondo genético del paciente. Los descendientes de los escoceses del Ulster pueden tener FOD porque padecen diabetes insípida nefrógena. La **disautonomía familiar** (síndrome de Riley-Day), un trastorno con hipertermia recurrente, es más frecuente en judíos que en otros grupos de población. La procedencia de la región mediterránea debería sugerir **fiebre mediterránea familiar**. Tanto la fiebre mediterránea familiar como el síndrome de hiper-IgD se heredan como trastornos autosómicos recesivos. El síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis

tumoral y el síndrome de Muckle-Wells se heredan como rasgos autosómicos dominantes.

Se define la **seudo-FOD** como los episodios sucesivos de infecciones benignas autolimitadas con fiebre que los progenitores perciben como un episodio de fiebre prolongado. Se debe descartar cuidadosamente esta situación antes de realizar una evaluación innecesaria. Habitualmente la seudo-FOD comienza con una infección bien definida (frecuentemente viral) que se resuelve, pero que es seguida por otras enfermedades virales febres que pueden estar peor definidas. El diagnóstico de seudo-FOD habitualmente requiere una anamnesis cuidadosa centrada en la identificación de períodos afebriles entre los episodios febres. Si se sospecha seudo-FOD y el paciente no parece enfermo, puede ser útil llevar un *diario de fiebre*.

Exploración física

La exploración física completa es esencial para buscar indicios del diagnóstico subyacente, y a menudo merece la pena realizar una exploración detallada en días diferentes para detectar signos que puedan haber cambiado o que se puedan haber pasado por alto (tablas 204.3 y 204.4). Se debe reseñar el aspecto general del niño, incluyendo la **sudoración** durante la fiebre. La ausencia continua de sudor con temperatura corporal elevada o cambiante sugiere deshidratación causada por vómitos, diarrea o diabetes insípida central o nefrógena. También debe sugerir displasia ectodérmica anhidrótica, disautonomía familiar o exposición a atropina. Se debe observar además la actividad general del paciente y la presencia o ausencia de exantemas.

Es importante la exploración ocular cuidadosa. Los ojos rojos y llorosos pueden ser un signo de una enfermedad del tejido conjuntivo, particularmente poliarteritis nodosa. La **conjuntivitis** palpebral en un paciente con fiebre puede indicar sarampión, infección por virus Coxsackie, tuberculosis, mononucleosis infecciosa, linfogranuloma venéreo o enfermedad por arañazo de gato. Por el contrario, la conjuntivitis bulbar en un niño con FOD sugiere enfermedad de Kawasaki o leptospirosis. Las **hemorragias** conjuntivales petequiales sugieren endocarditis infecciosa. La uveítis sugiere sarcoidosis, AIJ, LES, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Behcet y vasculitis. La **coriorretinitis** sugiere infección por CMV, toxoplasmosis y sífilis. La **proptosis** sugiere tumor orbital, tiroiditis, metástasis (neuroblas-

toma), infección orbitaria, granulomatosis de Wegener (granulomatosis con poliangitis) o seudotumor.

También debe utilizarse el oftalmoscopio para explorar las alteraciones capilares de los pliegues ungueales que se asocian a enfermedades del tejido conjuntivo como dermatomiositis juvenil y esclerodermia sistémica. Se coloca aceite de inmersión o gel lubricante en la piel adyacente al lecho ungueal, y se observa el patrón capilar con el oftalmoscopio ajustado en +40.

La FOD a veces se debe a **disfunción hipotalámica**. Un dato sobre este trastorno es la ausencia de contracción pupilar por la ausencia de músculo constrictor del esfínter ocular. Durante el desarrollo embrionario este músculo se desarrolla cuando la estructura y la función del hipotálamo se están diferenciando.

La fiebre debida a disautonomía familiar puede venir sugerida por falta de lágrimas, ausencia de reflejo corneal o lengua lisa con ausencia de papillas fungiformes. El dolor al golpear sobre los senos o los dientes superiores sugiere sinusitis. La candidiasis oral recurrente puede ser un indicio de diversos trastornos del sistema inmunitario, especialmente los que afectan a los linfocitos T. Los reflejos tendinosos profundos hiperactivos pueden sugerir que la toxicosis es la causa de la FOD.

La **hiperemia** de la faringe, con o sin exudado, sugiere infección estreptocócica, infección por el VEB, infección por el CMV, toxoplasmosis, salmonelosis, tularemia, enfermedad de Kawasaki, enfermedad gonocócica o leptospirosis.

Se deben palpar cuidadosamente los músculos y huesos. El dolor a la palpación puntual sobre un hueso puede sugerir osteomielitis oculta o invasión de la médula ósea por una enfermedad neoplásica. El dolor a la palpación sobre el músculo trapecio puede indicar absceso subdiafragmático. El dolor muscular generalizado a la palpación sugiere dermatomiositis, triquinosis, poliarteritis, enfermedad de Kawasaki o infección por mico-plasma o arboviruses.

La exploración rectal puede mostrar linfadenopatía perirrectal o dolor a la palpación, que sugiere absceso pélvico profundo, adenitis iliaca u osteomielitis pélvica. Se debe realizar una prueba de guayacol; la pérdida de sangre oculta puede sugerir colitis granulomatosa o colitis ulcerosa como causa de la FOD.

Tabla 204.3 Hallazgos físicos sutiles con importancia especial en pacientes con fiebre de origen desconocido

LOCALIZACIÓN CORPORAL	HALLAZGO FÍSICO	DIAGNÓSTICO
Cabeza	Dolor a la presión en los senos	Sinusitis
Arteria temporal	Nódulos, reducción de las pulsaciones	Arteritis temporal
Orofaringe	Ulceración	Histoplasmosis diseminada, LES, EII, síndrome de Behcet, síndromes de fiebre periódica
	Dolor a la palpación en los dientes	Absceso periapical, dolor referido sinusal
Fondos de ojo o conjuntivas	Tubérculo coroideo Petequias, manchas de Roth	Granulomatosis diseminada* Endocarditis
Tiroides	Aumento de tamaño, dolor a la palpación	Tiroïditis
Corazón	Soplo Bradicardia relativa	Endocarditis infecciosa o marasmática Fiebre tifoidea, paludismo, leptospirosis, psitacosis, fiebre central, fiebre medicamentosa
Abdomen	Aumento del tamaño de los ganglios de la cresta iliaca, esplenomegalia Soplo audible sobre la aorta abdominal o la arteria renal Dolor a la presión costovertebral	Linfoma, endocarditis, granulomatosis diseminada* Vasculitis de grandes vasos, como arteritis de Takayasu Pielonefritis crónica, absceso perinéfrico
Recto	Fluctuación perirrectal, dolor a la palpación Dolor a la palpación de la próstata, fluctuación	Absceso Absceso
Genitales	Nódulo testicular Nódulo epididimario	Periarteritis nodosa, cáncer Granulomatosis diseminada
Columna vertebral	Dolor a la presión vertebral Dolor a la presión paravertebral	Osteomielitis vertebral Acumulación de líquido paravertebral
Extremidades inferiores	Dolor a la presión en el sistema venoso profundo	Trombosis o tromboflebitis
Extremidades superiores o inferiores	Seudoparesia	Osteopatía sifilitica
Piel y uñas	Petequias, hemorragias en astilla, nódulos subcutáneos, acropaquias	Vasculitis, endocarditis

*Incluye tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, sarcoidosis, granulomatosis con poliangitis, y sífilis.

Adaptada de Mackowak PA, Durack DT: Fever of unknown origin. En Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 7, Philadelphia, 2010, Elsevier (Table 51-8).

Tabla 204.4

Ejemplos de posibles indicios diagnósticos de las infecciones que se manifiestan como fiebre de origen desconocido

ETIOLOGÍA	INDICIOS DE LA ANAMNESIS	INDICIOS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA
Anaplasmosis	Transmitida por la picadura de la garrapata <i>Ixodes</i> asociada a actividades de exterior en Estados Unidos del norte-centro y del este	Fiebre, cefalea, artralgias, mialgias, neumonitis, trombocitopenia, linfopenia, elevación de las enzimas hepáticas
Babesiosis	Transmitida por la picadura de la garrapata <i>Ixodes</i> asociada a actividades de exterior en el noreste de Estados Unidos	Artralgias, mialgias, bradicardia relativa, hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia, elevación de las enzimas hepáticas
Bartonelosis	Viaje reciente a los Andes (fiebre de Oroya; <i>Bartonella bacilliformis</i>), asociación con indigencia en entornos urbanos (<i>Bartonella quintana</i>) o arañazo por un gato doméstico o un gato salvaje infectado (<i>Bartonella henselae</i>)	Conjuntivitis, dolor retroorbitario, dolor óseo tibial anterior, exantema macular, lesiones con placas nodulares, linfadenopatía regional
Blastomicosis	Contacto con el suelo adyacente a los valles de los ríos Mississippi y Ohio, río San Lorenzo en Nueva York y Canadá, y Grandes Lagos de Norteamérica o exposición a perros infectados	Artritis, neumonía atípica, nódulos pulmonares, y/o síndrome de dificultad respiratoria del adulto fulminante; lesiones cutáneas verrugosas, nodulares o ulceradas; prostatitis
Brucelosis	Asociada al contacto o el consumo de productos de cabras, cerdos, camellos, yaks, búfalos o cabras infectados, y con trabajo en mataderos	Artralgias, hepatoesplenomegalia, lesiones osteomusculares supurativas, sacroileítis, espondilitis, uveítis, hepatitis, pancitopenia
Coccidioidomicosis	Exposición a suelo o polvo en el suroeste de Estados Unidos	Artralgias, neumonía, cavidades pulmonares, nódulos pulmonares, eritema multiforme, eritema nodoso
Enfermedad de Whipple (<i>Tropheryma whipplei</i>)	Possible asociación con exposición a aguas residuales	Diarrea crónica, artralgias, pérdida de peso, malabsorción, desnutrición
Erliquiosis	Transmitida por la picadura de las garrapatas <i>Amblyomma</i> , <i>Dermacentor</i> o <i>Ixodes</i> asociada a actividades de exterior en el medio oeste y el sudeste de Estados Unidos	Neumonitis, hepatitis, trombocitopenia, linfopenia
Fiebre entérica (<i>Salmonella enterica</i> serovar Typhi)	Viaje reciente a un país de ingresos bajos o medios (PIBM) con consumo de alimentos o agua potencialmente contaminados	Cefalea, artritis, dolor abdominal, bradicardia relativa, hepatoesplenomegalia, leucopenia
Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas	Asociada a actividades de exterior en el Atlántico Sur y el sudeste de Estados Unidos, y exposición a picaduras de la garrapata <i>Dermacentor</i>	Cefalea, exantema petequial en las extremidades, las palmas y las plantas
Fiebre por mordedura de rata (<i>Streptobacillus moniliformis</i>)	Mordedura o arañazos reciente por rata, ratón o ardilla; ingestión de alimentos o agua contaminados por excrementos de rata	Cefalea, mialgias, poliartritis y exantema maculopapular, morbiliforme, petequial, vesicular o pustular en las palmas, las plantas y las extremidades
Fiebre Q (<i>Coxiella burnetii</i>)	Asociada a trabajo en granjas, veterinarios o mataderos; consumo de leche no pasteurizada; contacto con ovejas, cabras o vacas infectadas	Neumonía atípica, hepatitis, hepatomegalia, bradicardia relativa, esplenomegalia
Fiebre recurrente (<i>Borrelia recurrentis</i>)	Asociada a la pobreza, hacinamiento y malas condiciones higiénicas (transmitida por piojos), o con acampadas (transmitida por garrapatas), particularmente en el Gran Cañón	Fiebre alta con rigidez, cefalea, trastorno confusional, artralgias, mialgias y hepatoesplenomegalia
Histoplasmosis	Exposición a excretas de murciélagos o mirlo en nidos, gallineros o cuevas en la región que rodea a los valles de los ríos Ohio y Mississippi	Cefalea, neumonía, cavidades pulmonares, úlceras mucosas, adenopatía, eritema nodoso, eritema multiforme, hepatitis, anemia, leucopenia, trombocitopenia
Leishmaniasis (enfermedad visceral)	Asociada a viajes recientes a áreas en las que son endémicas las moscas de la arena	Hepatoesplenomegalia, linfadenopatía e hiperpigmentación de la cara, las manos, los pies y la piel abdominal (kala-azar)
Leptospirosis	Exposición ocupacional en trabajadores en alcantarillas, campos de arroz y caña de azúcar, y mataderos; deportes acuáticos y exposición a aguas contaminadas o perros infectados	Cefalea bitemporal y frontal, dolor a la palpación de los músculos de las pantorrillas y la región lumbar, derrame conjuntival, insuficiencia hepática y renal, neumonitis hemorrágica
Paludismo	Viaje reciente a áreas endémicas de Asia, África y Centroamérica/Sudamérica	Fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, hepatomegalia, esplenomegalia, anemia
Psitacosis (<i>Chlamydia psittaci</i>)	Asociada al contacto con aves, especialmente psitaciformes	Fiebre, faringitis, hepatoesplenomegalia, neumonía, exantema maculopapular que se blanquea con la presión; eritema multiforme, marginado y nodoso
Tuberculosis	Contacto reciente con tuberculosis; inmigración reciente desde un país endémico; trabajo o residencia en hogares para indigentes, centros correccionales o centros sanitarios	Sudores nocturnos, pérdida de peso, neumonía atípica, lesiones pulmonares cavitadas
Tularemia	Asociado a picaduras de las garrapatas <i>Amblyomma</i> o <i>Dermacentor</i> , moscas del ciervo y mosquitos, o contacto directo con tejidos de animales infectados como conejos, ardillas, ciervos, mapaches, vacas, ovejas y cerdos	Lesiones cutáneas ulceradas en el lugar de una picadura, neumonía, bradicardia relativa, linfadenopatía, conjuntivitis

Adaptada de Wright WF, Mackowiak PA: Fever of unknown origin. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 56-9).

Estudio de laboratorio

El estudio de laboratorio del niño con FOD, y si se realiza en régimen intra o extrahospitalario, se determina de manera individual. Puede ser necesario el ingreso para hacer pruebas de laboratorio o radiológicas que no están disponibles o que no son prácticas en el medio ambulatorio, para una observación más cuidadosa, o para el alivio transitorio de la ansiedad de los progenitores. El **ritmo** de la evaluación diagnóstica debe ajustarse al ritmo de la enfermedad; en un paciente con una enfermedad grave es obligatoria una evaluación rápida, aunque si la enfermedad es más crónica la evaluación puede realizarse de forma sistemática y se puede hacer en el medio ambulatorio. Si no hay indicios en la historia clínica o la exploración del paciente que sugieran una infección o un área de sospecha específica, es poco probable que sean útiles los estudios diagnósticos. En esta frecuente situación se debe realizar una vigilancia continua con repetición de las evaluaciones del niño para detectar cualquier nuevo hallazgo clínico.

Aunque se desaconseja solicitar un gran número de pruebas diagnósticas en todos los niños con FOD siguiendo una lista predeterminada, en la evaluación se deben incluir algunos estudios. Un hemograma completo (HC) con recuento leucocitario (LEU) diferencial y un análisis de orina deben formar parte de la evaluación de laboratorio inicial. Un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<5.000/\mu\text{l}$ es un dato que habla en contra de una infección bacteriana indolente distinta de la fiebre tifoidea. Por el contrario, en los pacientes que tengan un recuento de leucocitos polimorfonucleares (PMN) $>10.000/\mu\text{l}$ o un recuento de PMN no segmentados $>500/\mu\text{l}$ es muy probable una infección bacteriana grave. El estudio directo del frotis sanguíneo con tinción de Giemsa o Wright puede mostrar los microorganismos del paludismo, la tripanosomiasis, la babesiosis o la fiebre recurrente.

Una velocidad de sedimentación globular (VSG) $>30 \text{ mm/h}$ indica inflamación y debe llevar a una evaluación adicional para detectar enfermedades infecciosas, autoinmunitarias, autoinflamatorias o neoplásicas, tuberculosis o enfermedad de Kawasaki. Una VSG baja no excluye la posibilidad de infección o de AIJ. La proteína C reactiva (CRP) es otro reactante de fase aguda que está elevado y vuelve a la normalidad más rápidamente que la VSG. Los expertos recomiendan medir la VSG o la CRP porque no hay datos de que la medición de ambas en el mismo paciente con FOD tenga utilidad clínica.

Se deben obtener **hemocultivos** en condiciones de aerobiosis. Los hemocultivos en anaerobiosis tienen un rendimiento muy bajo y se deben obtener solo si hay motivos específicos para sospechar una infección por anaerobios. Pueden hacer falta hemocultivos múltiples o repetidos para detectar bacteriemia asociada a endocarditis infecciosa, osteomielitis o abscesos profundos. La bacteriemia polimicrobiana sugiere infección facticia o autoinducida o patología GI. El aislamiento de leptospiras, *Francisella* o *Yersinia* requiere medios selectivos o condiciones específicas que no se utilizan habitualmente. Por tanto, es importante informar al laboratorio de qué microorganismos se sospechan en un caso particular. En todos los casos se debe realizar un urocultivo.

La prueba cutánea tuberculínica (PCT) se debe realizar mediante la inyección intradermica de 5 unidades de derivado proteínico purificado que se ha mantenido refrigerado adecuadamente. En niños de >2 años de edad es razonable estudiar la tuberculosis utilizando un ensayo de liberación de interferón γ (ELIG).

Pueden estar indicados los **estudios radiológicos** del tórax, los senos, las mastoides o el tubo digestivo por los hallazgos específicos de la anamnesis o la exploración física. La evaluación radiográfica del tubo digestivo para detectar EII puede ser útil para evaluar a niños seleccionados con FOD y sin otros síntomas o signos de localización.

El estudio de la médula ósea puede mostrar leucemia, neoplasia metastásica, infección micobacteriana, fúngica o parasitaria, histiocitosis, hemofagocitosis o enfermedades por almacenamiento. Si se obtiene un aspirado de la médula ósea se deben solicitar cultivos para bacterias, micobacterias y hongos.

Las **pruebas serológicas** pueden facilitar el diagnóstico de infección por el VEB, infección por el CMV, toxoplasmosis, salmonelosis, tularemia, brucellosis, leptospirosis, enfermedad por arañazo de gato, enfermedad de Lyme, enfermedad por rickettsias y en algunas ocasiones AIJ. El médico debe tener en cuenta que la fiabilidad, la sensibilidad y la especificidad de las diversas pruebas son variables; por ejemplo, los estudios serológicos

para detectar enfermedad de Lyme fuera de los laboratorios de referencia en general han sido poco fiables.

Los **estudios radioisotópicos** pueden ser útiles para detectar abscesos abdominales además de osteomielitis, especialmente si el foco no se puede localizar en una extremidad específica o si se sospecha enfermedad multifocal. El citrato de galio localiza los tejidos inflamatorios (leucocitos) asociados a tumores y abscesos. El fosfato marcado con tecnecio- 99m es útil para detectar osteomielitis antes de que se vean lesiones óseas en las radiografías simples. Los granulocitos marcados con indio y la IgG yodada pueden ser útiles para detectar procesos piogénicos localizados. La tomografía por emisión de positrones (PET) con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa es una modalidad diagnóstica útil en adultos con FOD y puede contribuir al diagnóstico definitivo en el 30-60% de los pacientes. El ecocardiograma puede mostrar vegetaciones en los velos de las válvulas cardíacas, lo que sugiere endocarditis infecciosa. La ecografía puede identificar abscesos intraabdominales en el hígado, el espacio subfrénico, la pelvis o el ovario.

La TC o la RM (en ambos casos con contraste) corporal total es habitualmente el primer estudio radiológico de elección; ambas técnicas permiten detectar neoplasias y acumulaciones de material purulento sin tener que hacer una exploración quirúrgica. La TC y la RM son útiles para identificar lesiones de cabeza, cuello, tórax, espacio retroperitoneal, hígado, bazo, ganglios linfáticos intraabdominales e intratorácicos, riñones, pelvis y mediastino. La aspiración o la biopsia de las lesiones sospechosas guiada por TC o ecografía ha reducido la necesidad de laparotomía exploradora o toracotomía. La RM es particularmente útil para detectar osteomielitis o miositis si se sospecha un trastorno en una extremidad específica. Los estudios radiológicos diagnósticos pueden ser muy útiles para confirmar o evaluar un diagnóstico de sospecha. Sin embargo, la TC expone al niño a grandes cantidades de radiación. La PET-TC y la RM pueden ayudar a localizar un tumor oculto.

La biopsia a veces es útil para diagnosticar la causa de la FOD. La broncoscopia, la laparoscopia, la mediastinoscopia y la endoscopia digestiva pueden permitir la visualización directa y la obtención de material de biopsia cuando hay manifestaciones específicas de órgano. Cuando se emplea cualquiera de las técnicas de estudio más invasivas, siempre se debe tener en consideración el cociente riesgo/beneficio para el paciente antes de seguir avanzando.

TRATAMIENTO

El tratamiento definitivo de la FOD debe ser el del diagnóstico subyacente. La fiebre y la infección no siempre son sinónimos en niños, y los **antimicrobianos** se deben utilizar solo cuando haya datos de infección, evitándose los ensayos específicos de medicación. Una excepción puede ser el uso de antituberculosos en niños graves con sospecha de tuberculosis diseminada. Los ensayos empíricos de otros antimicrobianos pueden ser peligrosos y pueden oscurecer el diagnóstico de la endocarditis infecciosa, la meningitis, la infección parameníngea y la osteomielitis. Después de la evaluación completa pueden estar indicados los **antipiréticos** para controlar la fiebre asociada a los síntomas adversos.

PRONÓSTICO

Los niños con FOD tienen mejor pronóstico que los adultos. El desenlace en un niño depende de la enfermedad primaria. En muchos casos no se puede hacer ningún diagnóstico, y la fiebre desaparece espontáneamente. En hasta el 25% de los niños en los que persiste la fiebre sigue sin estar clara su causa, incluso después de una evaluación completa.

En una serie de 69 pacientes a los que se derivó por fiebre no explicada «prolongada», 10 no tenían realmente fiebre y 11 tenían diagnósticos que fueron evidentes en la visita inicial. Se consideró que los otros 48 tenían FOD. La mediana de la duración de la fiebre descrita en estos pacientes era de 30 días. Se realizó un diagnóstico en 15, de los cuales 10 (67%) tenían infecciones confirmadas: infección aguda por VEB o CMV ($n = 5$; 1 paciente presentaba linfohistiocitosis hemofagocítica), enfermedad por arañazo de gato (3) e histoplasmosis (2). Los otros 5 pacientes tenían enfermedades inflamatorias (AIJ sistémica, 2; EII, 1), fiebre central (1) o una neoplasia maligna (leucemia linfoblástica aguda, 1).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 205

Infecciones en pacientes inmunodeprimidos

Marian G. Michaels, Hey Jin Chong y Michael Green

La infección y la enfermedad se desarrollan cuando el sistema inmunitario del huésped resulta insuficiente para proteger adecuadamente contra los patógenos potenciales. En los individuos con un sistema inmunitario intacto, la infección se produce en el marco de ausencia de contacto previo con el microorganismo y ausencia o inadecuada inmunidad específica del microorganismo o cuando se han alterado las barreras protectoras del organismo, como la piel. Los niños inmunocompetentes son capaces de hacer frente a la mayoría de los agentes infecciosos del mundo con un armamento inmunitario capaz de prevenir el desarrollo de una enfermedad importante. Una vez comienza a desarrollarse la infección, se pone en marcha una serie de respuestas inmunitarias que intentan controlar la enfermedad y prevenir su reaparición. Por el contrario, los niños inmunodeprimidos podrían no tener esta misma capacidad. Dependiendo del nivel y del tipo de defecto inmunitario, el niño afectado podría ser incapaz de contener el patógeno o de desarrollar una respuesta inmunitaria apropiada para prevenir las recurrencias.

Es probable que el médico general encuentre en la clínica niños con sistemas inmunitarios anómalos dado que cada vez hay más que sobreviven con inmunodeficiencias primarias o que reciben tratamiento inmunosupresor debido a neoplasias, trastornos autoinmunitarios o trasplantes.

Las **inmunodeficiencias primarias** son estados de inmunodepresión que resultan de defectos genéticos que afectan a una o varias ramas del sistema inmunitario. Las **inmunodeficiencias adquiridas, o secundarias**, son el resultado de infecciones, como ocurre en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), de neoplasias o de efectos adversos de medicamentos inmunomoduladores o inmunosupresores. Entre estos se incluyen medicamentos que afectan a los linfocitos T (corticoides, inhibidores de la calcineurina, inhibidores del factor de necrosis tumoral [TNF], quimioterapia), a los neutrófilos (fármacos mielodepresores, neutropenia idiosincrásica o de mecanismo inmunitario), a células inmunorreguladoras específicas (bloqueantes del TNF, inhibidores de interleucina-2) o a todas las células inmunitarias (quimioterapia). Las alteraciones de las barreras mucosa y dérmica o de la flora microbiana normal también se consideran inmunodeficiencias secundarias del sistema inmunitario, puesto que predisponen al huésped a cualquier infección, aunque solo sea transitoriamente.

Los principales patógenos causantes de infecciones en los huéspedes inmunocompetentes son los mismos responsables de infecciones en los niños inmunodeprimidos. Por otra parte, microorganismos menos virulentos, que incluyen la flora dérmica normal, las bacterias comensales de la orofaringe o del tracto gastrointestinal (GI), los hongos ambientales y los virus comunes poco patogénicos, pueden causar graves enfermedades con riesgo vital en los pacientes inmunodeprimidos (tabla 205.1). Por este motivo, la comunicación estrecha con el laboratorio resulta fundamental para que este no desestime la importancia de la identificación de flora normal y de microorganismos considerados habitualmente contaminantes.

205.1 Infecciones en las inmunodeficiencias primarias

Marian G. Michaels, Hey Jin Chong y Michael Green

En la actualidad se han identificado más de 300 genes causantes de errores innatos de la inmunidad, que explican una amplia variedad de enfermedades que se manifiestan con susceptibilidad a las infecciones, alergia, autoinmunidad y autoinflamación, además de neoplasias malignas.

Tabla 205.1

Causas más frecuentes de infecciones en niños inmunodeprimidos

BACTERIAS AEROBIAS

Acinetobacter
Bacillus
Burkholderia cepacia
Citrobacter
Corynebacterium
Género *Enterobacter*
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Escherichia coli
Género *Klebsiella*
Listeria monocytogenes
Género *Mycobacterium*
Neisseria meningitidis
Género *Nocardia*
Pseudomonas aeruginosa
Staphylococcus, coagulasa-negativo
Staphylococcus aureus
Streptococcus, grupo viridans
Streptococcus pneumoniae

BACTERIAS ANAEROBIAS

Bacillus
Clostridium
Fusobacterium
Peptococcus
Peptostreptococcus
Propionibacterium
Veillonella

HONGOS

Aspergillus
Candida albicans
Otras especies de *Candida*
Cryptococcus neoformans
Género *Fusarium*
Pneumocystis jirovecii
Cigomicosis (*Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*)

VIRUS

Adenovirus
Citomegalovirus
Virus de Epstein-Barr
Virus del herpes simple
Virus del herpes humano 6
Virus del poliomavirus (BK)
Virus respiratorios y entéricos adquiridos en la comunidad
Virus de la varicela-zóster

PROTOZOOS

Cryptosporidium parvum
Giardia lamblia
Toxoplasma gondii

ANOMALÍAS DEL SISTEMA FAGOCÍTICO

Los niños con anomalías del sistema fagocítico y de los neutrófilos tienen problemas para combatir las bacterias y los hongos ambientales. La enfermedad se manifiesta como infecciones recurrentes cutáneas, de las mucosas, pulmonares, hepáticas y óseas. La disfunción de esta rama del sistema inmunitario puede deberse a un número inapropiado de neutrófilos, a anomalías en su movimiento o a una función alterada de los mismos (v. cap. 153).

La **neutropenia** se define como un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1.000 células/mm³ y se asocia con un riesgo significativamente mayor de desarrollar infecciones bacterianas y fúngicas graves, en especial cuando el RAN es inferior a 500 células/mm³. Aunque es frecuente la neutropenia secundaria a inhibición de la médula ósea por virus o por medicamentos, también existen causas genéticas de la misma. La neutropenia congénita primaria se manifiesta en general durante el primer año de vida en forma de celulitis, abscesos perirectales o estomatitis debidas a *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*. Pueden producirse episodios de infección grave como bacteriemia y meningitis. Pese a que se desconoce el

defecto genético subyacente, el examen de la médula ósea muestra un defecto en la maduración de los precursores mieloides. La mayoría de las formas de neutropenia congénita son autosómicas dominantes, pero otras formas se asocian con mutaciones autosómicas recesivas, como el síndrome de Kostmann (v. cap. 153) y el de Shwachman-Diamond. La neutropenia cíclica puede asociarse con un trastorno autosómico dominante hereditario o una mutación esporádica *de novo* y se manifiesta como ciclos fijos de neutropenia grave intercalados entre períodos con recuento normal de granulocitos. A menudo, el RAN se ha normalizado cuando el paciente presenta los síntomas, lo que dificulta el diagnóstico. Habitualmente los ciclos se dan cada 21 días (intervalo 14-36 días), con una duración de la neutropenia de 3-6 días. Con frecuencia la enfermedad se caracteriza por úlceras aftosas recurrentes y estomatitis durante los períodos de neutropenia. Sin embargo, puede producirse una enfermedad diseminada con miosis o celulitis necrosante grave y enfermedad sistémica, en especial por *Clostridium septicum* o *Clostridium perfringens*. Muchos de los síndromes de neutropenia responden al factor estimulante de colonias.

Los defectos en la adhesión leucocitaria se deben a defectos en la cadena β de la integrina (CD18), implicada en el proceso de agregación y adhesión de los neutrófilos a la superficie endotelial (v. cap. 153). En la forma más grave existe una ausencia absoluta de CD18. Los niños afectados presentan una historia de retraso en la caída del cordón y de infecciones recurrentes de la piel, la mucosa oral y el tracto genital a temprana edad. También puede producirse ectima gangrenosa. Como se trata de un defecto que afecta a la migración de leucocitos y la adhesión en el área afectada, el RAN en sangre periférica en general es muy elevado, pero no se encuentra pus en el lugar de infección. La supervivencia sin trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es inferior a los 10 años.

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es una disfunción hereditaria de los neutrófilos que puede asociarse con el cromosoma X o ser autosómica recesiva (v. cap. 156). Además, puede desarrollarse la EGC en respuesta a mutaciones espontáneas en los genes asociados con la EGC hereditaria. Los neutrófilos y otras células mieloídes presentan defectos en la función de la nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato oxidasa, lo que impide que dichas células generen superóxido y, por tanto, dificulta su función de lisis intracelular. Así, los microbios que destruyen su propio peróxido de hidrógeno, como *S. aureus*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia* y géneros *Nocardia* y *Aspergillus*, causan infecciones recurrentes en estos niños. Otras infecciones menos frecuentes, aunque se considera que son patognomónicas, están causadas por *Granulibacter bethesdensis*, *Francisella philomiragia*, *Chromobacterium violaceum* y *Pseudomonas aeruginosa*. Las infecciones tienen predilección por los pulmones, el hígado y los huesos. La neumonitis del mantillo se puede ver en pacientes con una EGC conocida, aunque también puede ser una manifestación inicial específica en adultos con EGC autosómica recesiva. La neumonitis del mantillo puede ser similar a la neumonitis por hipersensibilidad, y en la broncoscopía se puede detectar *Aspergillus*, aunque a menudo no se puede identificar un microorganismo evidente. Se recomienda el tratamiento con antifúngicos, y con corticoides para la inflamación. Pueden aparecer abscesos por *S. aureus* en el hígado a pesar de la profilaxis. Además, estos niños pueden manifestar abscesos recurrentes que afectan a la piel o la región perirectal o los ganglios linfáticos. Puede haber septicemia, aunque es más frecuente con determinados organismos gramnegativos, como *C. violaceum* y *F. philomiragia*.

La profilaxis con trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMX), con interferón (IFN)-γ humano recombinante y antifúngicos orales con actividad frente al género *Aspergillus*, como itraconazol o azoles más modernos, reducen sustancialmente la incidencia de infecciones graves. Los pacientes con infecciones de alto riesgo vital también mejoran con un tratamiento agresivo con transfusiones de leucocitos, además de los fármacos antimicrobianos dirigidos contra patógenos específicos. Es importante recordar que los pacientes con EGC no forman pus, y por tanto puede que la colocación de drenajes en los abscesos hepáticos no sea eficaz. Además, el TCPH puede ser curativo, y también se están valorando ensayos de terapia génica.

DEFECTOS EN LA FUNCIÓN ESPLÉNICA, LA OPSONIZACIÓN O LA ACTIVIDAD DEL COMPLEMENTO

Los niños con asplenia congénita o disfunción esplénica asociada con poliesplenía o hemoglobinoceptias, como la anemia de células falciformes, así como los esplenectomizados, presentan más riesgo de sufrir infecciones graves por bacterias encapsuladas y protozoos de transmisión sanguínea como *Plasmodium* y *Babesia*. En estos pacientes se debe considerar la profilaxis para infección bacteriana con penicilina, en particular en los niños de menos de 5 años. Los microorganismos que con más frecuencia

producen infección son *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y *Salmonella*; pueden producir sepsis, neumonía, meningitis y osteomielitis. Los defectos en los primeros componentes del sistema del complemento, en particular C2 y C3, también se asocian con infecciones graves por estas bacterias. Los defectos en los componentes finales del complemento (C5, C6, C7, C8 y C9) se asocian con infecciones recurrentes por *Neisseria*. Los pacientes con deficiencia del complemento también presentan una mayor incidencia de trastornos autoinmunitarios. Se deben administrar las vacunas contra *S. pneumoniae*, Hib y *N. meningitidis* a todos los niños con anomalías en la opsonización o en las vías del complemento (v. caps. 159 y 160).

DEFECTOS DE LOS LINFOCITOS B (INMUNIDAD HUMORAL)

Las deficiencias de anticuerpos constituyen la mayor parte de las inmunodeficiencias en los seres humanos (v. caps. 149 y 150). Los pacientes con defectos en la rama de los linfocitos B del sistema inmunitario son incapaces de producir respuestas de anticuerpos adecuadas y presentan anomalías que van desde la agammaglobulinemia completa hasta la incapacidad de producir anticuerpos contra un antígeno específico o un microorganismo. Las deficiencias de anticuerpos encontradas en los niños con enfermedades como la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX) o la inmunodeficiencia común variable predisponen a infecciones por microorganismos encapsulados como *S. pneumoniae* y Hib. Otras bacterias también pueden causar problemas en estos niños (v. tabla 205.1). Los pacientes con ALX también pueden tener neutropenia; en una serie de casos se vio que 12 de 13 pacientes con ALX tenían neutropenia como parte de las manifestaciones iniciales. Debido a la neutropenia, los pacientes con ALX pueden consultar con septicemia por *Pseudomonas*. Puede haber también infecciones virales, y el rotavirus produce diarrea crónica. Los enterovirus pueden diseminarse y dar lugar a una meningoencefalitis crónica en estos pacientes. Se han dado casos de poliomielitis paralítica tras la vacunación con la vacuna de la polio viva. Además, las infecciones protozoarias como la giardiasis pueden ser graves y persistentes. Los niños con defectos en los linfocitos B pueden desarrollar bronquictasias con el tiempo tras infecciones pulmonares recurrentes o crónicas.

Los niños con alteraciones de los anticuerpos en general permanecen asintomáticos hasta los 5-6 meses de edad, cuando comienzan a disminuir los anticuerpos maternos pasivos. En ese momento comienzan a presentar episodios recurrentes de otitis media, bronquitis, neumonía, bacteriemia y meningitis. La mayoría de estas infecciones responden bien a la antibioterapia, lo cual puede retrazar el diagnóstico de deficiencia de anticuerpos.

El déficit selectivo de IgA conduce a una menor producción de anticuerpos secretores en las mucosas (v. cap. 150). Aunque la mayoría de los pacientes no presentan más riesgo de infección, algunos tienen enfermedad leve o moderada en las barreras mucosas. Así pues, las infecciones recurrentes sinopulmonares y las GI serán las manifestaciones clínicas principales. Estos pacientes también tienen una incidencia mayor de alergias y de trastornos autoinmunitarios en comparación con la población normal.

El síndrome de hiper-IgM abarca un grupo de defectos genéticos en la recombinación con cambio de clase de las inmunoglobulinas. El tipo más frecuente se debe a un defecto en el ligando de CD40 de los linfocitos T, lo que lleva a que los linfocitos B no puedan cambiar de clase (v. cap. 150). De forma similar a lo que sucede con otros pacientes con defectos humorales, estos pacientes tienen más riesgo de infecciones sinopulmonares bacterianas. Sin embargo, al contrario de los defectos puros de anticuerpos, aparte de ser importante en las interacciones entre linfocitos T y B, el ligando de CD40 es también importante para la interacción entre linfocitos T y macrófagos/monocitos, lo que incrementa el riesgo de infecciones oportunistas, como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y la infección intestinal por *Cryptosporidium*.

DEFECTOS DE LOS LINFOCITOS T (INMUNIDAD CELULAR)

Los defectos primarios en la inmunidad celular, ya sean aislados o, más frecuentemente, combinados con defectos en la inmunidad humorar, se presentan de forma temprana en la vida del niño y aumentan la susceptibilidad a infecciones virales, micóticas y protozoarias. Entre las manifestaciones clínicas se incluyen diarrea crónica, candidiasis mucocutánea y neumonía, rinitis y otitis media recurrentes. En la hipoplasia tímica (**síndrome de DiGeorge**), la hipoplasia o aplasia del timo y de las glándulas paratiroides se produce durante el desarrollo fetal en asociación con la presencia de otras anomalías congénitas. Los signos de presentación del síndrome de DiGeorge son habitualmente hipocalcemia y alteraciones cardíacas, lo que debe indicar una evaluación del sistema inmunitario de linfocitos T.

La candidiasis mucocutánea crónica (CMC) es un grupo de inmunodeficiencias que incrementan la susceptibilidad a las infecciones fúngicas de la piel, las uñas, la cavidad oral y los genitales. Aunque habitualmente se deben al género *Candida*, también se han descrito infecciones dermatofíticas por *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Trichophyton*. Es interesante señalar que los pacientes con CMC no tienen mayor riesgo de histoplasmosis, blastomicosis o coccidioidomicosis. A pesar de la infección crónica de la piel y las mucosas por el género *Candida*, estos pacientes a menudo no muestran hipersensibilidad tardía en las pruebas cutáneas contra los antígenos de *Candida*. Este grupo de trastornos se debe a los defectos de varios genes, incluyendo mutaciones con ganancia de función de *STAT1*, defectos de *IL17R*, y deficiencia de *CARD9* y *ACT1*. Aunque los pacientes con CMC generalmente no tienen candidiasis invasiva, esto difiere dependiendo del defecto genético. En los pacientes afectados también pueden verse endocrinopatías y autoinmunidad, especialmente en pacientes con mutaciones con ganancia de función de *STAT1*.

DEFECTOS COMBINADOS DE LINFOCITOS B Y T

Los pacientes con defectos en ambos componentes, B y T, del sistema inmunitario tienen unas manifestaciones variables que dependen de la gravedad de la alteración de base (v. caps. 149-152). La inmunodeficiencia completa o casi completa es propia del **trastorno de inmunodeficiencia combinada grave (TICG)**, mientras que los defectos parciales son propios de otras patologías, como la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Wiskott-Aldrich, el síndrome de hiper-IgE y el trastorno linfoproliferativo ligado al cromosoma X. Más que un trastorno, se reconoce en la actualidad que el TICG representa un grupo heterogéneo de defectos genéticos que dejan al lactante globalmente inmunodeficiente y se manifiestan en los primeros 6 meses de vida con infecciones recurrentes y típicamente graves causadas por una serie de bacterias, hongos y virus. El retraso en el crecimiento, la diarrea crónica, la candidiasis mucocutánea o sistémica, la neumonitis por *P. jirovecii* o la infección por citomegalovirus (CMV) son habituales en etapas tempranas de la vida de estos niños. Los anticuerpos maternos confieren cierta protección contra las bacterias durante los primeros meses de vida, pero posteriormente los pacientes se vuelven susceptibles a los microorganismos grampositivos y gramnegativos. La exposición a vacunas de virus vivos también puede dar lugar a una infección diseminada. Por tanto, el empleo de vacunas vivas (incluida la vacuna viva de rotavirus) está contraindicado en pacientes con sospecha o demostración de TICG. Sin trasplante de células progenitoras, la mayoría de estos niños sucumben ante una infección oportunista en el primer año de vida.

Los niños con **ataxia-telangiectasia** desarrollan infecciones sinopulmonares de repetición por bacterias y virus respiratorios que comienzan de forma tardía. Por otra parte, estos niños tienen una mayor incidencia de neoplasias. El **síndrome de Wiskott-Aldrich** es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X que se asocia con eczema, trombocitopenia, un número reducido de linfocitos CD3, supresión moderada de las respuestas mitógenas y alteración de la respuesta de anticuerpos ante antígenos polisacáridos. Por esta razón, son frecuentes las infecciones por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* o *P. jirovecii*. Los niños con síndrome de hiper-IgE tienen niveles de IgE muy elevados y episodios recurrentes de abscesos cutáneos, pulmonares y musculoesqueléticos por *S. aureus*. Aunque la anomalía en los anticuerpos es notable, estos pacientes tienen, además, una marcada eosinofilia y una escasa respuesta celular a los neoantígenos, y corren un mayor riesgo de infecciones micóticas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

La extirpación quirúrgica del bazo también hace que el paciente tenga mayor riesgo de infecciones. Además, cualquier otro proceso que desestructure las barreras mucosa y cutánea (quemaduras, cirugía, catéteres permanentes) lleva a un mayor riesgo de infección.

INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA A PARTIR DE AGENTES INFECCIOSOS

La infección por VIH, el agente causal del sida, sigue siendo en todo el mundo la causa infecciosa más importante de inmunodeficiencia adquirida (v. cap. 302). Sin tratamiento, la infección por VIH tiene graves efectos sobre muchas partes del sistema inmunitario, pero en particular sobre la inmunidad mediada por los linfocitos T, lo que lleva a una mayor susceptibilidad al mismo tipo de infecciones que en las inmunodeficiencias primarias de linfocitos T.

Otros microorganismos también pueden alterar el sistema inmunitario de forma temporal. La neutropenia transitoria asociada con virus adquiridos en la comunidad produce, en muy raras ocasiones, una infección bacteriana significativa. Se pueden producir infecciones secundarias debido a un trastorno de la inmunidad o a una alteración de la inmunidad de la mucosa normal, como demuestra el aumento del riesgo de neumonía por *S. pneumoniae* o *S. aureus* tras la infección por el virus de la gripe y de celulitis y fascitis por *Streptococcus* del grupo A tras la varicela.

NEOPLASIAS MALIGNAS

El sistema inmunitario de los niños con neoplasias se ve comprometido por el tratamiento del cáncer y, en algunas ocasiones, por los efectos directos del cáncer en sí mismo. El tipo, la duración y la intensidad del tratamiento antineoplásico continúan siendo los principales factores de riesgo de infección en estos niños, y con frecuencia afectan a múltiples ramas del sistema inmunitario. La presencia de alteraciones en las mucosas, los catéteres, la malnutrición, la exposición prolongada a antibióticos y las hospitalizaciones frecuentes aumentan el riesgo de infección en estos niños.

Aunque pueden afectarse varias ramas del sistema inmunitario, la alteración que predispone a la infección en los niños que padecen cáncer es la **neutropenia**. Su profundidad y su duración son los principales factores predictivos del riesgo de infección en los niños con tratamiento antineoplásico. Los pacientes están en situación particular de riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas si el RAN disminuye a <500 células/mm³, y el riesgo es muy elevado en los pacientes con recuentos <100 células/mm³. Los recuentos >500 células/mm³ pero <1.000 células/mm³ también confieren más riesgo, aunque en menor grado. La falta de neutrófilos puede dar lugar a una ausencia de reacción inflamatoria, lo que limita la capacidad para localizar los sitios de infección y deja potencialmente a la fiebre como única manifestación de la infección. Por este motivo, la ausencia de signos y síntomas no excluye de modo fiable la presencia de infección, lo que da lugar a la necesidad de antibióticos empíricos (fig. 205.1). Como los pacientes con **fiebre y neutropenia** podrían presentar únicamente signos y síntomas sutiles de infección, la presencia de fiebre insta a realizar una valoración exhaustiva que incluya un examen físico concienzudo que preste especial atención a la orofaringe, los pulmones, el perineo y el ano, la piel, los lechos ungueales y los lugares de inserción de catéteres intravasculares (tabla 205.2).

También deben obtenerse unas pruebas de laboratorio completas que incluyan hemograma, urea y creatinina y transaminasas séricas. Se deben extraer muestras para hemocultivo del punto de entrada de todos los **catéteres venosos centrales** (CVC) y de una vena periférica. Aunque la obtención de este tipo de muestras a menudo se omite cuando hay fiebre continua con neutropenia, se deben recoger antes que empezar a administrar el antibiótico, y se deben volver a valorar en niños con al menos 1 cultivo positivo de un CVC, lo que facilita la localización del foco de infección. Si existe algún síntoma clínico asociado, se deben realizar otros estudios microbiológicos: aspirado nasal para virus en los pacientes con clínica de vías respiratorias altas; examen de heces para detectar virus como rotavirus y norovirus y la toxina de *Clostridium difficile* en pacientes con diarrea; análisis y cultivo de orina en los niños pequeños o en los mayores con urgencia miccional, polaquiuria, disuria o hematuria, y biopsia y cultivo de las lesiones cutáneas. Se realizarán radiografías de tórax en todos los pacientes con clínica respiratoria, aunque los infiltrados pulmonares pueden estar ausentes en los niños con neutropenia. Si presentan rinitis prolongada, se deben realizar radiografías de senos paranasales en los niños >2 años. También se considerará la realización de TC abdominales en los casos de neutropenia grave y dolor abdominal para evaluar una posible tifilitis. Se considerará la TC de tórax y el estudio de biomarcadores fúngicos (p. ej., galactomanano y β -d-glucano) en los niños que no responden a los antibióticos de amplio espectro que tienen fiebre continuada y neutropenia durante >96 horas.

205.2 Infecciones en las inmunodeficiencias adquiridas

Marian G. Michaels, Hey Jin Chong y Michael Green

Las inmunodeficiencias pueden adquirirse secundariamente como resultado de infecciones u otras patologías subyacentes, como neoplasias, fibrosis quística, diabetes mellitus, anemia de células falciformes o malnutrición. Los fármacos inmunosupresores que se utilizan para evitar el rechazo de los trasplantes, para prevenir la **enfermedad injerto contra huésped (EICH)** tras el trasplante de células progenitoras o para tratar neoplasias hacen que el huésped sea vulnerable a las infecciones. Del mismo modo, los medicamentos empleados para controlar enfermedades reumáticas u otras enfermedades autoinmunitarias pueden incrementar el riesgo de desarrollo de infección.



Fig. 205.1 Guía para el manejo inicial del paciente neutropénico con fiebre. Puede considerarse la monoterapia con cefepima, imipenem/cilastatina, meropenem, piperacilina-tazobactam o ticarcilina-ácido clavulánico. *Se deben evitar los aminoglucósidos si el paciente también está recibiendo fármacos nefrotóxicos, ototóxicos o bloqueantes neuromusculares; si tiene disfunción renal o electrolítica grave, o si se sospecha que tiene meningitis (debido a la mala perfusión a través de la barrera hematoencefálica). (Adaptada de Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 52:e56-e93, 2011.)

Tabla 205.2 Defectos de las defensas del huésped y patógenos comunes según el tiempo transcurrido después del trasplante de médula ósea y del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

PERÍODO	DEFECTOS DE LAS DEFENSAS DEL HUÉSPED	CAUSAS	PATÓGENOS COMUNES
Pretrasplante	Neutropenia Barreras anatómicas anormales	Enfermedad subyacente Quimioterapia previa	Bacilos gramnegativos aerobios
Preinjerto	Neutropenia Barreras anatómicas anormales	Quimioterapia Radiación Catéteres permanentes	Cocos grampositivos aerobios Bacilos gramnegativos aerobios <i>Candida</i> <i>Aspergillus</i> Virus del herpes simple (en pacientes previamente infectados) Patógenos virales adquiridos en la comunidad
Postinjerto	Inmunidad celular anormal Barreras anatómicas anormales	Quimioterapia Medicaciones inmunosupresoras Radiación Catéteres permanentes Donante de sangre de cordón no emparentado	Cocos grampositivos Bacilos gramnegativos aerobios <i>Citomegalovirus</i> <i>Adenovirus</i> Patógenos virales adquiridos en la comunidad <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Postrasplante tardío	Recuperación tardía de la función inmunitaria (celular, humoral y barreras anatómicas anormales)	Tiempo requerido para el desarrollo de la función inmunitaria relacionada con el donante Enfermedad injerto contra huésped	Virus de la varicela-zóster <i>Streptococcus pneumoniae</i>

Se valorará la realización de biopsias para citología, tinción de Gram y cultivo ante lesiones halladas durante el estudio endoscópico o ante nódulos pulmonares en la radiografía de tórax.

Los estudios clásicos de Pizzo y cols. demostraron que antes del empleo rutinario de la antibioterapia empírica en los casos de fiebre y neutropenia, se llegaba a encontrar un foco de infección en el 75% de los niños con fiebre y neutropenia, lo que sugiere que los niños con fiebre y neutropenia tienen una infección subyacente (v. tabla 205.2). En la actualidad, los patógenos más frecuentes identificados en estos pacientes son los **cocos grampositivos**; no obstante, los microorganismos gramnegativos, como *P. aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Klebsiella*, pueden producir infecciones graves y deben tenerse en cuenta en la antibioterapia empírica. Otras enterobacterias multirresistentes se aislan cada vez con mayor frecuencia en estos niños. Aunque los estafilococos coagulasa-negativos con frecuencia causan infecciones en estos niños en relación con los CVC, estas infecciones habitualmente son indolentes y un pequeño retraso en la instauración del tratamiento normalmente no empeorarán los resultados. Otras bacterias grampositivas, como *S. aureus* y *S. pneumoniae*, pueden causar infecciones fulminantes y requieren tratamiento precoz. Los estreptococos del grupo viridans son patógenos potenciales particularmente importantes en pacientes con mucositis, que se suele asociar con citarabina, y en pacientes que experimentan presión selectiva por el uso de ciertos antibióticos, como las quinolonas.

La infección por este grupo de microorganismos puede manifestarse como síndrome de shock séptico agudo. Además, los pacientes con neutropenia prolongada que han recibido antibioterapia de amplio espectro tienen mayor riesgo de infecciones fúngicas. Los géneros *Candida* y *Aspergillus* son los hongos identificados más comúnmente. Otros hongos que pueden causar enfermedad grave en estos niños son los géneros *Mucor* y *Fusarium* y hongos dematiáceos.

FIEBRE Y NEUTROPENIA

El empleo de tratamiento antibiótico empírico como parte del tratamiento de la fiebre y la neutropenia disminuye el riesgo de progresión a sepsis, shock séptico, síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfunción orgánica y muerte. En 2010, la Infectious Diseases Society of America (IDSA) actualizó una extensa guía para el uso de antimicrobianos en los niños y adultos neutropénicos con cáncer (v. fig. 205.1).

La primera línea de tratamiento debe tener en cuenta los tipos de microbios esperados y los patrones de resistencia locales, así como el nivel de riesgo de infección grave asociada con un paciente dado. Por otra parte, la elección del antibiótico puede verse limitada por circunstancias específicas, como las alergias medicamentosas o la disfunción hepática o renal. El uso empírico de antibióticos por vía oral ha demostrado ser seguro en algunos adultos con bajo riesgo que no muestran signos de foco bacteriano ni de

enfermedad significativa (p. ej., convulsiones, hipotensión, cambios en el nivel de conciencia) y en los que se prevé una recuperación rápida de la médula ósea. Las guías para el manejo de la fiebre y la neutropenia en niños con cáncer y/o sometidos a TCPH (2012), concluyen que puede considerarse el empleo de tratamiento antimicrobiano oral como tratamiento inicial o de disminución en los niños de bajo riesgo que puedan tolerar los antibióticos orales y en los que pueda asegurarse una monitorización cuidadosa. Sin embargo, la guía insiste en que el empleo de medicación oral puede plantear importantes desafíos en los niños, como la disponibilidad de formulaciones líquidas de los antibióticos apropiados, la cooperación de los niños jóvenes y la presencia de mucositis que pudiera interferir en la absorción. Así pues, las decisiones para llevar a cabo este planteamiento deben reservarse para un subgrupo selecto de niños que manifiesten fiebre y neutropenia.

La decisión de utilizar inicialmente monoterapia intravenosa (i.v.) o un régimen de politerapia antibiótica depende de la gravedad de la enfermedad, los antecedentes personales de colonizaciones previas por microorganismos resistentes y la presencia obvia de infección relacionada con el catéter. Se añade **vancomicina** al tratamiento empírico si el paciente presenta hipotensión u otra evidencia de shock séptico, infección relacionada con el catéter obvia o antecedentes de colonización por *S. aureus* resistente a meticilina, o si el paciente tiene alto riesgo de infección por estreptococos del grupo viridans (mucositis grave, leucemia mieloide aguda o tratamiento previo con quinolonas). Por lo demás, se puede valorar el uso de monoterapia con un antibiótico como cefepima o piperacilina-tazobactam. No debe emplearse la ceftazidima como monoterapia en el caso de microorganismos grampositivos o bacterias gramnegativas resistentes. Los carbapenemes, como imipenem/cilastatina y meropenem, no deben ser los fármacos de primera línea con el objetivo de evitar la presión sobre Enterobacteriaceae resistentes a carbapenemes. Puede considerarse añadir un segundo agente antibacteriano frente a gramnegativos (p. ej., aminoglucósido) para tratamiento empírico en pacientes clínicamente inestables cuando se sospeche la presencia de microorganismos multirresistentes.

Al margen de cuál sea el régimen terapéutico elegido, es de vital importancia evaluar de forma cuidadosa y continua la respuesta del paciente al tratamiento, el desarrollo de infecciones secundarias y los efectos adversos. Las recomendaciones en relación con el tratamiento de estos niños evolucionan. A tenor de las guías de 2012, puede retirarse el tratamiento antibiótico en los pacientes con hemocultivos negativos a las 48 horas que hayan estado afebriles durante al menos 24 horas y que tengan datos de recuperación de la médula ósea ($RAN > 100$ células/mm 3). No obstante, si los síntomas persisten o progresan, se debe continuar con el mismo régimen antibiótico i.v. Es más controvertida la continuación de los antibióticos en niños en los que haya remitido la fiebre y que clínicamente estén bien pero que continúan con una disminución de los neutrófilos. Las guías pediátricas de 2012 abogan por suspender los antibióticos en los niños de bajo riesgo a las 72 horas que tengan hemocultivos negativos y que hayan estado afebriles durante al menos 24 horas con independencia de la recuperación de la médula ósea, siempre y cuando se pueda asegurar un seguimiento cuidadoso. Por el contrario, otros autores continúan defendiendo el empleo continuado de antibióticos en esta circunstancia para prevenir la recurrencia de la fiebre.

Se debe volver a evaluar a diario a los pacientes con **fiebre persistente** sin una etiología definida. A los 3-5 días de fiebre y neutropenia persistentes, los que estén clínicamente estables seguirán con el mismo régimen terapéutico, aunque se considerará la retirada de la vancomicina o una doble cobertura de bacterias gramnegativas si se incluyeron al comienzo. En los pacientes que permanezcan febriles y con progresión clínica está justificado añadir vancomicina si esta no formaba parte del tratamiento inicial y si existen factores de riesgo; los clínicos deben considerar también cambiar el régimen antibacteriano empírico para cubrir la posible resistencia a antimicrobianos en estos niños. Si la fiebre persiste durante más de 96 horas, suele estar justificado añadir un **antifúngico**, sobre todo en los pacientes de alto riesgo de infección fungica invasiva (los que presentan leucemia mielógena aguda o recidiva de leucemia linfocítica aguda o que están recibiendo quimioterapias muy immunosupresoras por otros cánceres o con TCPH alogénico). Se han estudiado en niños medicaciones que incluyen productos de **anfotericina liposomal** y **equinocandinas**; se han utilizado de modo satisfactorio en adultos el voriconazol, el itraconazol y el posaconazol, con una experiencia cada vez mayor en niños. Los estudios que han comparado la caspofungina con la anfotericina liposomal en niños con cáncer y fiebre y neutropenia han demostrado que la caspofungina no es inferior.

No está indicado el empleo de **fármacos antivirales** en niños con fiebre y neutropenia si no existe evidencia de enfermedad viral específica. Las

lesiones de herpes simple o de varicela-zóster merecen tratarse para disminuir el tiempo de curación; aunque no sean la causa de la fiebre, pueden constituir puertas de entrada de bacterias y hongos. Rara vez la causa de la fiebre en un niño con cáncer y neutropenia es el CMV. Si se sospecha infección por CMV, se deben obtener ensayos para evaluar la carga viral en sangre y la infección de órganos específicos. Se puede considerar el empleo de ganciclovir, foscarnet o cidofovir a la espera de la evaluación, aunque el ganciclovir puede ser mielotóxico y el foscarnet y el cidofovir pueden ser nefrotóxicos. Si se identifica el virus de la gripe, se debe administrar tratamiento específico con antivirales. La elección del tratamiento (oseltamivir, zanamivir) debe basarse en la sensibilidad anticipada de cepas del virus de la gripe en circulación.

El empleo de **factores de crecimiento hematopoyéticos** acorta la duración de la neutropenia, pero no ha demostrado reducir la morbilidad. Por ello, las recomendaciones de la IDSA de 2010 no propugnan el uso rutinario de estos factores en pacientes con neutropenia febril establecida, aunque las recomendaciones sí señalan que se puede considerar el empleo de factores de crecimiento hematopoyéticos así como la profilaxis en los que tienen neutropenia con un alto riesgo de fiebre.

FIEBRE SIN NEUTROOPENIA

Las infecciones se producen en niños con cáncer incluso sin neutropenia. La mayoría de las veces la etiología es viral; sin embargo, *P. jirovecii* puede causar neumonía independientemente del recuento de neutrófilos. La administración de profilaxis contra *Pneumocystis* es una estrategia eficaz y debe realizarse en todos los niños que se someten a tratamiento antineoplásico. El tratamiento de primera línea sigue siendo TMP-SMX, y las alternativas de segunda línea incluyen pentamidina, atovacauna, dapsona y dapsonapirimetamina. Los hongos ambientales, como *Cryptococcus*, *Histoplasma* y *Coccidioides*, también pueden producir infección. *Toxoplasma gondii* es un patógeno poco frecuente pero ocasional en los niños con cáncer. Las infecciones causadas por patógenos de los niños sanos (p. ej., *S. pneumoniae*, estreptococos del grupo A) también pueden afectar a los niños con cáncer, independientemente del recuento de neutrófilos.

TRASPLANTE

El TCPH y de órganos sólidos, incluidos corazón, hígado, riñón, pulmón, páncreas e intestino, se emplea cada vez más como tratamiento de diversas patologías. Los niños sometidos a trasplante tienen riesgo de contraer las mismas infecciones que afectan a los niños con inmunodeficiencias primarias. Aunque el tipo de infección tras el trasplante de órgano es generalmente similar en todos los receptores, existen algunas diferencias dependiendo del tipo de trasplante, la cantidad y el tiempo de inmunosupresión administrada, y la inmunidad preexistente del niño frente a patógenos específicos.

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Las infecciones en el curso del TCPH se clasifican según se produzcan en el **periodo pretrasplante**, en el **periodo preinjerto** (0-30 días tras el trasplante), en el **periodo postinjerto** (30-100 días) o en el **periodo postrasplante tardío** (>100 días). Los defectos específicos de las defensas del huésped que predisponen a infección varían en cada uno de estos períodos (tabla 205.2). La neutropenia y las alteraciones en la inmunidad celular y la disfunción de la inmunidad humorar se producen en momentos específicos tras el trasplante, mientras que las alteraciones en las barreras anatómicas, debidas a los catéteres y a la mucositis secundaria a la radiación o a la quimioterapia, crean defectos en las defensas del huésped que se manifiestan durante cualquiera de los períodos que siguen al trasplante.

Periodo pretrasplante

Los niños llegan al TCPH con antecedentes heterogéneos de enfermedades subyacentes, de exposición a quimioterapia, de grado de inmunodepresión y de infecciones previas. Aproximadamente el 12% de las infecciones en los adultos receptores de TCPH ocurren durante el periodo pretrasplante. Con frecuencia, estas infecciones se deben a bacilos gramnegativos y se manifiestan como infecciones locales de la piel, los tejidos blandos y el tracto urinario. Es importante destacar que la infección durante este periodo no retrasa o afecta negativamente al injerto ni modifica su resultado.

Periodo preinjerto

Las **infecciones bacterianas** son las que predominan en este periodo (0-30 días). La infección más frecuentemente documentada es la **bacteriemia**, que se produce en hasta el 50% de los receptores de TCPH en los primeros 30 días

que siguen al trasplante. La bacteriemia se asocia en general con la presencia de mucositis o de catéteres, pero puede estar asociada con neumonía. Asimismo, más del 40% de los niños sometidos a TCPH experimentan al menos una infección en el periodo preinjerto. Los cocos grampositivos, los bacilos gramnegativos, las levaduras y, con menor frecuencia, otros hongos causan infecciones en este periodo. En el 4-20% de los TCPH se ha identificado *Aspergillus*, que se diagnostica por lo común en la tercera semana de neutropenia. Las infecciones causadas por los hongos emergentes *Fusarium* y *Pseudallescheria boydii* se asocian con la neutropenia prolongada observada durante el periodo preinjerto.

Durante este periodo también se producen **infecciones virales**. En los adultos, la enfermedad vírica más frecuentemente observada es la reactivación del virus del herpes simple (VHS), pero en los niños es menos habitual. El antecedente de infección por el VHS o la seropositividad al mismo constituyen indicaciones de profilaxis. La exposición nosocomial a patógenos virales adquiridos en la comunidad, incluido el virus respiratorio sincitial (VRS), el virus de la gripe, el adenovirus, el rotavirus y el norovirus, es otra fuente de infección importante en este periodo. Hay cada vez más evidencia de que los virus adquiridos en la comunidad son causa de aumentos en la morbilidad entre los receptores de TCPH en este periodo. El adenovirus es un patógeno particularmente importante que puede presentarse de forma temprana, aunque en general lo hace tras el injerto.

Periodo postinjerto

El defecto inmunitario predominante en este periodo es la alteración de la inmunidad celular. Por ello, los microorganismos clásicamente denominados «patógenos oportunistas» son los que predominan. El riesgo se ve acentuado en los 50-100 días postrasplante, cuando la inmunidad del huésped ha desaparecido y aún no se ha puesto en funcionamiento la del donante. La neumonía por *P. jirovecii* se presenta en este periodo si los pacientes no reciben profilaxis. La reactivación de *T. gondii*, causa rara de enfermedad en los receptores de TCPH, también puede producirse durante el periodo postinjerto. La candidiasis hepatoesplénica también puede darse en este periodo, aunque la siembra se ha producido habitualmente en la fase neutropénica.

El CMV es una de las causas de morbilidad entre los receptores de TCPH. Al contrario de lo que sucede en los pacientes sometidos a trasplantes de órgano sólido, en los que la infección primaria a partir del donante causa el mayor peligro, la reactivación del CMV en un receptor de TCPH cuyo donante no ha estado en contacto con el virus puede causar la enfermedad más grave. El riesgo de enfermedad por CMV después del TCPH también es mayor en los receptores de trasplantes de sangre del cordón no emparentados con depresión de linfocitos T y en los que padecen la EICH. El **adenovirus**, otro patógeno viral importante, se ha aislado en hasta un 5% los adultos y niños receptores de TCPH y causa enfermedad invasiva en el 20% de los casos. Los niños que han recibido órganos de donantes no emparentados o de células de cordón no emparentado tienen una incidencia de hasta el 14% de infección por adenovirus durante este periodo postinjerto precoz. Los **poliomavírus**, como el virus BK, se han reconocido con mayor frecuencia como causa de disfunción renal y cistitis hemorrágica tras el trasplante de médula ósea. Las infecciones por otros virus herpes (virus de Epstein-Barr [VEB] y virus herpes humano 6), así como patógenos adquiridos en la comunidad, también se asocian con mayor morbilidad en este periodo, similar al periodo preinjerto.

Periodo postrasplante tardío

La infección es poco frecuente transcurridos 100 días desde el trasplante en ausencia de una EICH crónica. Sin embargo, la presencia de EICH crónica afecta significativamente a las barreras anatómicas y se asocia con defectos en la inmunidad humoral, esplénica y celular. Las infecciones virales, incluida la infección primaria o la reactivación del virus de la varicela-zóster (VVZ), son responsables de más del 40% de las infecciones durante este periodo. Esto puede disminuir a lo largo del tiempo porque la cepa de la vacuna contra la varicela Oka tiene menor tasa de reactivación que la varicela de tipo natural. Las infecciones bacterianas, en particular las del tracto respiratorio superior e inferior, son la causa de aproximadamente un tercio de las infecciones. Estas pueden estar asociadas con deficiencias en la producción de inmunoglobulinas, especialmente IgG₂. Las micosis son responsables de menos de un 20% de las infecciones confirmadas durante el periodo postrasplante tardío.

Trasplante de órgano sólido

Los factores que predisponen a la infección tras un trasplante de órgano sólido comprenden los que estaban presentes antes del trasplante y los secundarios a los eventos intraoperatorios o a las terapias postrasplante

Tabla 205.3 Factores de riesgo de infecciones después de un trasplante de órganos sólidos en niños

FACTORES PRETRASPLANTE

- Edad del paciente
- Enfermedad subyacente, malnutrición
- Órgano específico transplantado
- Exposiciones previas a agentes infecciosos
- Vacunaciones previas
- Presencia de infección en el donante

FACTORES INTRAOPERATORIOS

- Duración de la cirugía del trasplante
- Exposición a hemoderivados
- Problemas técnicos
- Microorganismos transmitidos con el órgano donado

FACTORES POSTRASPLANTE

- Inmunosupresión
- Tipo de inducción de la inmunosupresión
- Mantenimiento de la inmunosupresión
- Aumento del tratamiento para el rechazo
- Catéteres permanentes
- Exposiciones nosocomiales
- Exposiciones en la comunidad

(tabla 205.3). Algunos de estos riesgos adicionales no pueden evitarse y otros adquiridos durante o tras la intervención dependen en ocasiones de decisiones o acciones de los miembros del equipo de trasplante. Los receptores de órganos tienen riesgo de infección por la posible exposición a patógenos en el órgano del donante. Aunque algunas infecciones derivadas del donante se pueden prever mediante el cribado de los donantes, habitualmente no se realizan pruebas para detectar muchos patógenos, y no se han identificado o aplicado estrategias que definan cuándo y cómo se debe cribar excepto para un pequeño subconjunto de posibles patógenos. De modo similar a lo que sucede con otros niños que se han sometido a procedimientos quirúrgicos, las infecciones del sitio quirúrgico son una causa frecuente de infección temprana después del trasplante. Más allá de esto, la necesidad de emplear fármacos inmunosupresores potentes para prevenir el rechazo es el mayor factor de predisposición a infección en los trasplantados. A pesar de los esfuerzos para optimizar regímenes de inmunosupresión que prevengan o traten el rechazo con una mínima alteración de la inmunidad, todos los regímenes actualmente en uso interfieren en la capacidad del sistema inmunitario de prevenir la infección. La diana principal de la mayoría de estos fármacos inmunosupresores en los receptores de órganos es el sistema inmunitario celular, pero los regímenes pueden alterar, y de hecho alteran, también muchos otros aspectos del sistema inmunitario del receptor del trasplante.

Momento de desarrollo de las infecciones

El momento en el que se desarrollan los distintos tipos de infección en general es predecible, independientemente de cuál sea el órgano transplantado. De forma característica, las complicaciones infecciosas se desarrollan en 1 de 3 intervalos: temprano (0-30 días tras el trasplante), intermedio (30-180 días) y tardío (>180 días); la mayoría de las infecciones se producen en los primeros 180 días tras el trasplante. La tabla 205.4 debe emplearse como una pauta general de los tipos de infecciones encontrados, pero puede verse modificada con la introducción de terapias inmunosupresoras más modernas o el empleo de profilaxis.

Las infecciones tempranas suelen ser el resultado de complicaciones de la propia cirugía, de la adquisición inesperada de un patógeno bacteriano o fúngico del donante, o de la presencia de un catéter permanente. Por el contrario, las infecciones del periodo intermedio son complicaciones de la inmunosupresión, cuya mayor intensidad se alcanza durante los 6 primeros meses que siguen al trasplante. Este es el periodo de mayor riesgo de infecciones por patógenos oportunistas, como CMV, VEB y *P. jirovecii*. Las alteraciones anatómicas, como la estenosis bronquial y la estenosis biliar, que se desarrollan como consecuencia de la cirugía del trasplante, también pueden predisponer a infecciones recidivantes en este periodo.

Tabla 205.4

Momento de aparición de las complicaciones infecciosas después del trasplante de órganos sólidos

PERIODO TEMPRANO (0-30 DÍAS)**Infecciones bacterianas**

Bacilos gramnegativos entéricos

- Intestino delgado, hígado, corazón neonatal
Pseudomonas, Burkholderia, Stenotrophomonas, Alcaligenes

Fibrosis quística pulmonar

Microorganismos grampositivos

- Todo tipo de trasplantes

Micosis

Todo tipo de trasplantes

Infecciones virales

Virus del herpes simple

- Todo tipo de trasplantes

Virus respiratorios nosocomiales

- Todo tipo de trasplantes

PERIODO MEDIO (1-6 MESES)**Infecciones virales**

Citomegalovirus

- Todo tipo de trasplantes

Receptor seronegativo de donante seropositivo

Virus de Epstein-Barr

- Todo tipo de trasplantes (intestino delgado, el grupo de mayor riesgo)

Receptor seronegativo

Virus de la varicela-zóster

- Todo tipo de trasplantes

Infecciones oportunistas

Pneumocystis jirovecii

- Todo tipo de trasplantes

Toxoplasma gondii

- Receptor seronegativo de trasplante cardíaco de donante seropositivo

Infecciones bacterianas*Pseudomonas, Burkholderia, Stenotrophomonas, Alcaligenes*

Fibrosis quística pulmonar

Bacilos gramnegativos entéricos

- Intestino delgado

PERIODO TARDÍO (6 MESES)**Infecciones virales**

Virus de Epstein-Barr

- Todo tipo de trasplantes, pero menor riesgo que en el periodo medio

Virus de la varicela-zóster

- Todo tipo de trasplantes

Infecciones virales adquiridas en la comunidad

- Todo tipo de trasplantes

Infecciones bacterianas*Pseudomonas, Burkholderia, Stenotrophomonas, Alcaligenes*

Fibrosis quística pulmonar

Trasplantes pulmonares con rechazo crónico

Bacteriemia por bacilos gramnegativos

- Intestino delgado

Micosis*Aspergillus*

- Trasplantes de pulmón con rechazo crónico

Adaptada de Green M, Michaels MG: Infections in solid organ transplant recipients. En Long SS, Prober C, Fisher M, editors: *Principles and practice of pediatric infectious disease*, ed 5, Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 95-1).

plane durante los períodos temprano e intermedio. En comparación con los períodos iniciales, las infecciones adquiridas en la comunidad durante el período tardío en general son benignas, ya que la inmunosupresión se mantiene a niveles significativamente menores. No obstante, ciertos patógenos, como el VVZ y el VEB, pueden producir infecciones graves incluso en el período tardío.

Infecciones por bacterias y hongos

Aunque las infecciones por bacterias y hongos en los trasplantados presentan importantes diferencias según el tipo de injerto, hay varios principios que se pueden aplicar de forma global a todos los receptores de trasplantes. Las infecciones bacterianas y micóticas tras el trasplante de órganos suelen ser una consecuencia directa de la cirugía, de la rotura de la barrera anatómica, de un cuerpo extraño, de un estrechamiento anatómico anómalo o de una obstrucción. Exceptuando las infecciones relacionadas con los catéteres, los focos de infección bacteriana suelen situarse en el órgano trasplantado o cerca de él. Las infecciones tras un trasplante abdominal (p. ej., hígado, intestino o riñón) suelen producirse en el abdomen o en la herida quirúrgica. Los patógenos suelen ser bacterias gramnegativas entéricas, *Enterococcus* y ocasionalmente *Candida*. Las infecciones en los trasplantes torácicos (p. ej., corazón, pulmón) se producen por lo común en el tracto respiratorio inferior o en la herida quirúrgica. Entre los patógenos asociados con estas infecciones se incluyen *S. aureus* y bacterias gramnegativas. Los pacientes sometidos a trasplante pulmonar por fibrosis quística presentan una elevada tasa de complicaciones infecciosas, ya que con frecuencia están colonizados por *P. aeruginosa* o *Aspergillus* antes del trasplante. Aunque se hayan retirado los pulmones quísticos infectados, los senos paranasales y las vías respiratorias superiores siguen estando colonizados por los mismos patógenos y pueden producirse las reinfecciones de los pulmones trasplantados. Los niños receptores de órganos habitualmente están hospitalizados durante largos períodos y reciben abundantes antibióticos, por lo que el aislamiento de bacterias con patrones de resistencia a muchos antibióticos suele ser habitual tras cualquier tipo de trasplante de órgano. Las infecciones por *Aspergillus* son menos frecuentes, pero pueden producirse tras el trasplante de cualquier órgano y se asocian con una elevada morbilidad.

Infecciones virales

Los patógenos virales, en especial los virus herpes, son una causa mayor de morbilidad tras el trasplante de órganos sólidos. Además, el virus BK es una causa importante de nefropatía después de un trasplante renal. Los patrones de enfermedad asociados con cada patógeno viral individual son generalmente similares en todos los receptores de órganos. Sin embargo, la incidencia, el modo de presentación y la gravedad difieren según el tipo de órgano trasplantado y, en cuanto a muchos patógenos virales, el estado serológico pretrasplante del receptor.

Los patógenos virales se pueden catalogar generalmente en patógenos latentes, que causan infección por reactivaciones en el huésped o por la adquisición de virus del donante (p. ej., CMV, VEB), o en virus adquiridos en la comunidad (p. ej., VRS). En el caso del CMV y el VEB, la infección primaria tras el trasplante se asocia con una importante morbilidad. El riesgo más elevado se observa en el huésped sin trasplante previo que recibe un órgano de un donante previamente infectado por uno de estos virus. Esta «circunstancia de desajuste» se asocia con frecuencia con una enfermedad grave. No obstante, aunque el donante sea CMV-negativo o VEB-negativo, puede adquirirse la infección primaria a partir de un contacto estrecho o a través de productos sanguíneos. Las infecciones secundarias (reactivación de una cepa latente en el huésped o sobreinfección por una cepa nueva) suelen producir una enfermedad más leve, a menos que el paciente esté muy inmunodeprimido, como ocurre durante el tratamiento de los rechazos importantes.

El CMV es uno de los patógenos virales más frecuentemente reconocidos en el trasplante. La enfermedad por CMV ha disminuido de modo significativo con el empleo de estrategias preventivas como la profilaxis antiviral y la monitorización de la carga viral para conformar el tratamiento antiviral preventivo. Algunos centros han puesto en marcha un abordaje híbrido en el que la monitorización de la carga vírica sigue a un periodo relativamente corto (2-4 semanas) de quimioprofilaxis. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad por CMV pueden variar desde un síndrome de fatiga y fiebre hasta una enfermedad diseminada que afecte al pulmón, al hígado y al tracto GI.

La infección causada por el VEB es otra complicación importante del trasplante de órgano sólido. Los síntomas clínicos van desde un síndrome mononucleosis moderado hasta el **trastorno linfoproliferativo diseminado posttrasplante**. Este es más frecuente en los niños que en los adultos, ya que la

primoinfección por el VEB en los inmunodeprimidos origina más fácilmente trastornos proliferativos descontrolados, incluido el linfoma posttransplantante.

Otros virus, como el adenovirus, pueden estar asociados al donante pero son menos frecuentes. El desarrollo inesperado de patógenos virales asociados al donante, como el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C y el VIH, es raro en la actualidad gracias al cribado intensivo de los donantes. Sin embargo, las modificaciones en la epidemiología de algunos virus (p. ej., dengue, chikungunya, Zika) plantean preocupaciones por la transmisión desde el donante de estos patógenos víricos emergentes.

Los virus adquiridos en la comunidad, incluidos los asociados con infección del tracto respiratorio (p. ej., VRS, virus de la gripe, adenovirus, virus paragripales) e infección del tracto GI (p. ej., enterovirus, rotavirus), pueden ser causas de patología importante en los niños trasplantados. En general, los factores de riesgo de enfermedad grave son la edad joven, la adquisición de la infección de forma temprana tras el trasplante y la supresión inmunitaria aumentada. En ausencia de estos factores de riesgo, la infección tiene un curso similar al que se produce en los niños inmunocompetentes. Sin embargo, algunos virus adquiridos en la comunidad, como el adenovirus, pueden asociarse a disfunción del injerto, incluso cuando se adquieren en el periodo tardío tras el trasplante.

Patógenos oportunistas

Los niños sometidos a trasplante de órganos sólidos también presentan mayor riesgo de infecciones sintomáticas por patógenos que habitualmente no suelen causar enfermedad clínica en el huésped inmunocompetente. Aunque se suelen presentar en el periodo intermedio, estas infecciones también pueden presentarse en el periodo tardío en aquellos pacientes que requieren niveles elevados y prolongados de inmunosupresión. *P. jirovecii* es una causa reconocida de neumonía después del trasplante de órgano sólido, aunque la profilaxis de rutina ha eliminado este problema. *T. gondii* puede complicar trasplantes cardíacos debido al tropismo del microorganismo por el músculo cardíaco y al riesgo de transmisión desde el donante, pero rara vez complica otro tipo de trasplantes.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

205.3 Prevención de infecciones en los huéspedes inmunodeprimidos

Marian G. Michaels, Hey Jin Chong y Michael Green

Aunque no se pueden prevenir totalmente las infecciones en los niños con defectos en una o más ramas del sistema inmunitario, se pueden tomar ciertas medidas que disminuyen el riesgo de infección. La reposición de inmunoglobulinas resulta beneficiosa en los niños con deficiencias primarias de linfocitos B. El IFN- γ , la TMP-SMX y los antifúngicos orales se han utilizado durante mucho tiempo para reducir el número de infecciones en los niños con EGC, aunque se ha puesto en duda el beneficio relativo del IFN- γ . Los niños con defectos en la inmunidad celular debido a procesos primarios, a infección por VIH avanzada o al uso de inmunosupresores se benefician de la profilaxis contra *P. jirovecii*. Las vacunaciones previenen muchas infecciones y son particularmente importantes en niños inmunodeprimidos que no tienen contraindicación o imposibilidad de responder. En los niños que están inmunodeprimidos por medicamentos o esplenectomía, las vacunaciones deben administrarse antes de cualquier tratamiento. Esta secuencia temporal permite incrementar la respuesta a los antígenos de la vacuna, evita el riesgo de las vacunas vivas, que pueden estar contraíndicadas dependiendo de la inmunodepresión, y sobre todo confiere protección antes de que el sistema inmunitario del niño esté deprimido.

Aunque los niños con inmunodeficiencias constituyen un grupo heterogéneo, se pueden aplicar de forma general algunos principios de prevención. El empleo de vacunas inactivadas no implica un mayor riesgo de efectos secundarios, aunque pueden ser menos eficaces debido a la alteración de la respuesta inmunitaria. En la mayoría de los casos, los niños con inmunodeficiencias deberían recibir todas las vacunas inactivadas recomendadas. Las vacunas de virus vivos atenuados pueden producir enfermedad en algunos niños inmunodeprimidos, por lo que se deben utilizar inmunizaciones alternativas siempre que sea posible, como la vacuna de la gripe inactivada en vez de la vacuna de la gripe con virus vivo atenuado o la vacuna contra la fiebre tifoidea inactivada en lugar de la vacuna contra la fiebre tifoidea viva oral para los viajeros. De forma general, las vacunas de virus vivos no deben emplearse en los niños con anomalías primarias de los linfocitos T;

se deben realizar esfuerzos para asegurarse de que todos los contactos están inmunizados para disminuir el riesgo de exposición. En algunos pacientes en los que la infección por la forma natural del virus puede ser grave está justificado vacunar al niño con inmunosupresión, incluso con virus vivos. Por ejemplo, los niños con VIH y un porcentaje de CD4 superior al 15% deben recibir vacunaciones frente al sarampión y la varicela. Además de las vacunas de rutina, los niños inmunodeprimidos deben recibir también otras vacunas. Por ejemplo, los niños con asplenia o disfunción esplénica deben recibir la vacuna del meningococo y antineumocócicas conjugadas y de polisacárido. Se aconseja vacunar contra la gripe a todas las personas de >6 meses de edad, y se debe insistir en los niños inmunodeprimidos y a sus contactos con el fin de reducir el riesgo de transmisión al niño.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 206

Infecciones asociadas con dispositivos médicos

Joshua Wolf y Patricia M. Flynn

El empleo de dispositivos sintéticos y protésicos implantados ha revolucionado la práctica pediátrica al proporcionar un acceso venoso a largo plazo, cirugía de rescate de miembros y tratamiento satisfactorio de hidrocefalia, retención urinaria e insuficiencia renal. Sin embargo, las complicaciones infecciosas de estos dispositivos siguen constituyendo una preocupación. Estas infecciones se relacionan con el desarrollo de **biopelículas**, comunidades organizadas de microorganismos sobre la superficie del dispositivo protegidas frente al sistema inmunitario y el tratamiento antimicrobiano. Numerosos factores son importantes en relación con el desarrollo de la infección; entre ellos, la susceptibilidad del huésped, la composición del dispositivo, la duración de la implantación y la exposición a los microorganismos colonizadores.

DISPOSITIVOS DE ACCESO INTRAVASCULAR

Los dispositivos de acceso intravascular van desde agujas de acero inoxidables cortas o cánulas de plástico insertadas durante breves períodos a catéteres de plástico sintético implantables multiluz con un uso esperado de años. Entre las complicaciones infecciosas se incluyen infecciones locales de la piel y los tejidos blandos, como las del sitio de salida, el trayecto del túnel y los bolsillos de dispositivos, e **infecciones del torrente circulatorio relacionadas con el catéter (ITCRC)**. El empleo de dispositivos venosos centrales ha mejorado la calidad de vida de los pacientes de alto riesgo, pero ha aumentado también el riesgo de infección.

Tipos de catéteres

Las cánulas periféricas de corto plazo se utilizan mucho en los pacientes pediátricos, y las complicaciones infecciosas rara vez se producen. La tasa de ITCRC periféricas en niños es <0,15%. La edad del paciente menor de 1 año, la duración del empleo durante más de 144 horas y algunos tipos de infusiones se asocian con un mayor riesgo de infección relacionada con el catéter. La flebitis asociada con el catéter es más frecuente (1-6%), pero rara vez es infecciosa y puede tratarse de modo conservador con extracción de la cánula.

Los **catéteres venosos centrales (CVC)**, que terminan en una vena central como la vena cava superior o inferior, se utilizan ampliamente tanto en pacientes adultos como pediátricos y son responsables de la mayoría de las infecciones relacionadas con catéteres. Estos catéteres se utilizan comúnmente en pacientes críticamente enfermos, incluidos neonatos, que tienen otros muchos factores de riesgo de infección nosocomial. Los pacientes de una unidad de cuidados intensivos (UCI) con un CVC tienen un riesgo 5 veces superior de desarrollo de infección de la sangre que los que no lo tienen.

El empleo de catéteres centrales insertados periféricamente, que se insertan en una vena periférica y terminan en una vena central, ha aumentado

en los pacientes pediátricos. Las tasas de infección parecen ser similares a las de los CVC tunelizados a largo plazo (aproximadamente 2/1.000 catéter-días), pero son más frecuentes otras complicaciones, como fractura, desprendimiento o oclusión.

Cuando se requiere un acceso intravenoso (i.v.) prolongado, puede insertarse un catéter de goma de silicona con manguito o un catéter de poliuretano en la vena cava superior a través de la vena subclavia,cefálica o yugular. El segmento extravascular del catéter pasa a través de un túnel subcutáneo (s.c.) antes de dejar la piel, por lo general en la parte superior del tórax (p. ej., catéter de Broviac o de Hickman). Un manguito alrededor del catéter cerca del sitio de salida induce una reacción fibrótica para sellar el túnel. Los dispositivos totalmente implantados están formados por un catéter central tunelizado conectado a un reservorio s.c. o un puerto con un tabique de silicona autosellable inmediatamente debajo de la piel, que permite un acceso repetido de agujas percutáneas.

La incidencia de infección local (sitio de salida, túnel y bolsa) con catéteres a largo plazo es de 0,2-2,8/1.000 catéter-días. La incidencia de ITCRC con catéteres Broviac o Hickman es de 0,5-11,0/1.000 catéter-días. La incidencia de ITCRC con los dispositivos implantables es mucho menor, de 0,3-1,8/1.000 catéter-días; sin embargo, el tratamiento con nutrición parenteral total (NPT) elimina esta reducción del riesgo por el aumento relativo mucho mayor de la incidencia de infección de los puertos. El riesgo de ITCRC aumenta en los lactantes prematuros, los niños pequeños y los pacientes que reciben NPT.

Infección de la piel y los tejidos blandos asociada a catéter

En presencia de un CVC pueden producirse numerosas infecciones locales. Entre las manifestaciones clínicas de la infección local se incluyen eritema, inflamación y exudado purulento en el sitio de salida o a lo largo del trácto del túnel s.c. del catéter. La **infección del sitio de salida** denota infección localizada en el sitio de salida, sin marcar un trayecto significativo a lo largo del túnel, con frecuencia con exudado purulento. La **infección del tracto tunelizado** indica infección de los tejidos s.c. situados a lo largo de un catéter tunelizado, que puede incluir también secreción serosa o serosanguínea a partir de un seno que drena a lo largo del trayecto del catéter. La **infección del bolsillo** hace referencia a la infección supurativa de la zona s.c. en la que se encuentra un dispositivo totalmente implantado. Puede coexistir la infección de la sangre con infección local.

El diagnóstico de infección local se establece clínicamente, pero debe efectuarse una extensión teñida al Gram y cultivo de cualquier sitio de salida para identificar la causa microbiológica. El origen suele ser contaminación por la flora cutánea o gastrointestinal y los microorganismos más comunes son *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa-negativos, *Pseudomonas aeruginosa*, género *Candida* y micobacterias. Un exudado de color verde es muy sugestivo de infección micobacteriana, y han de llevarse a cabo las tinciones y los cultivos adecuados.

El tratamiento de la infección local relacionada con un CVC a corto plazo debe incluir la retirada del dispositivo. La infección del sitio de salida puede resolverse con la sola retirada, pero los síntomas sistémicos deben abordarse con tratamiento antimicrobiano, como se recomienda más adelante en el tratamiento de la ITCRC. En el caso de los CVC a largo plazo, las infecciones del sitio de salida suelen responder a cuidados locales con antibióticos tópicos o sistemáticos solamente. Sin embargo, las infecciones del túnel o de la bolsa requieren la retirada del catéter y el tratamiento con antibióticos por vía sistémica en casi todos los casos. Cuando se retira un CVC como consecuencia de la infección del túnel, también se debe retirar el manguito, que debe ser remitido para cultivo si es posible. En casos de infección micobacteriana, por lo general se requiere un desbridamiento quirúrgico de los tejidos para obtener la curación.

Infección sanguínea relacionada con el catéter

La ITCRC se produce cuando los microorganismos adheridos al CVC son desprendidos al torrente circulatorio, lo que da lugar a bacteriemia. El término **infección del torrente circulatorio relacionada con el catéter** se reserva para una infección del torrente sanguíneo que se demuestra con el cultivo de la punta del CVC o con otras técnicas que está causada por la colonización del dispositivo. Por el contrario, el término más general **infección del torrente circulatorio asociada a un catéter central (ITCAC)** habitualmente se utiliza para el seguimiento y se puede referir a cualquier infección del torrente circulatorio que aparece en un paciente con un CVC, salvo que se pueda identificar un origen alternativo. En el dispositivo, los microorganismos están incluidos en biopelículas como comunidades organizadas. Puede haber colonización incluso en ausencia de síntomas o de cultivos positivos.

Los microorganismos pueden contaminar la superficie externa del CVC durante la inserción o la superficie intraluminal al manejar el sistema conectar del catéter o soluciones de infusión contaminadas. La mayoría de los casos de ITCRC parecen estar causados por colonización intraluminal, pero la colonización externa puede desempeñar un mayor papel en las infecciones relacionadas con catéteres insertados recientemente (<30 días). Predominan los cocos grampositivos y aproximadamente la mitad de las infecciones están causadas por estafilococos coagulasa-negativos. Se aíslan bacterias intestinales gramnegativas en aproximadamente el 20-30% de los episodios, y el 5-10% de los episodios están causados por hongos.

La fiebre sin un foco identificable es la forma de presentación clínica más común de la ITCRC; suelen estar ausentes síntomas y signos locales de los tejidos blandos. El comienzo de fiebre o escalofríos durante o poco después de purgar un catéter es muy sugestivo de ITCRC. También puede haber síntomas y signos de infección complicada, como tromboflebitis séptica, endocarditis o ectima gangrenoso.

Los hemocultivos recogidos antes del comienzo del tratamiento antibiótico son generalmente positivos tanto de los CVC como de la sangre periférica. Es importante no recoger cultivos a menos que se sospeche infección, ya que puede producirse contaminación del hemocultivo, lo que puede llevar a un tratamiento inadecuado. Para ayudar a interpretar los cultivos positivos con contaminantes cutáneos comunes, el hemocultivo debe obtenerse al menos de 2 sitios, preferiblemente incluyendo todas las luces de un CVC y la sangre periférica, antes de dar comienzo al tratamiento antibiótico.

Las pruebas para diferenciar la ITCRC de otras fuentes de bacteriemia en presencia de un CVC incluyen el cultivo de la punta del catéter, hemocultivos cuantitativos o **tiempo diferencial hasta la positividad** de los hemocultivos extraídos desde sitios diferentes. Un diagnóstico definitivo de ITCRC puede ser importante para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de la retirada del catéter o de un tratamiento auxiliar. Aunque el cultivo de la punta del CVC puede identificar la ITCRC, imposibilita el rescate del catéter. La técnica disponible más fácilmente para confirmar la ITCRC sin retirada del catéter es el cálculo del tiempo diferencial hasta la positividad entre los hemocultivos obtenidos de un catéter y desde una vena periférica o luz separada. Durante la ITCRC, la sangre obtenida a través de la luz responsable indica generalmente crecimiento al menos 2-3 horas antes que en sangre periférica o luces no colonizadas por una mayor carga de un microorganismo intraluminal. Se han de obtener unos volúmenes de sangre idénticos de modo simultáneo de cada sitio y se requiere un sistema de hemocultivo monitorizado continuamente. La especificidad de esta prueba es buena (94-100%), y la sensibilidad es buena cuando se dispone de un cultivo de sangre periférica (aproximadamente el 90%), pero peor cuando se comparan 2 luces de un CVC (64%). Cuando sea factible, un hemocultivo cuantitativo que muestre al menos una cifra 3 veces superior de microorganismos de sangre central en comparación con sangre periférica es también diagnóstico.

El tratamiento de la ITCRC relacionada con **dispositivos de acceso vascular a largo plazo** (Hickman, Broviac, dispositivos totalmente implantables) con antibióticos sistémicos es satisfactorio en muchas infecciones bacterianas sin retirada del dispositivo. El tratamiento antibiótico debe dirigirse al patógeno aislado y administrarse durante un total de 10-14 días desde el momento en que se conoce el resultado del hemocultivo. Hasta disponer de la identificación y las pruebas de sensibilidad, generalmente está indicado el tratamiento empírico, basado en los datos de sensibilidad antimicrobiana local y que incluye generalmente **vancomicina** más un aminoglucósido antipseudomonas (p. ej., gentamicina), penicilina (p. ej., piperacilina-tazobactam) o cefalosporina (p. ej., ceftazidima o cefepima). Debe iniciarse un tratamiento con una equinocandina o un antifúngico azólico si se sospecha fungemia. En los pacientes con antecedentes de ITCRC por un microorganismo resistente tratados sin extracción del CVC generalmente se debe administrar un tratamiento empírico inicial dirigido contra este microorganismo, porque son frecuentes las recurrencias.

Se ha propuesto el **sellado antibiótico del catéter**, con administración de soluciones de altas concentraciones de antibióticos o etanol que permanecen en el catéter hasta 24 horas para mejorar el desenlace cuando se utiliza como adyuvante al tratamiento sistémico. Se recomiendan los sellados antibióticos en pacientes que reciben diálisis y en los que no pueden recibir frecuentemente antibióticos a través del CVC, pero las pruebas no sugieren que el uso sistemático de tratamiento de sellado sea beneficioso en otras poblaciones de pacientes, e incluso puede ser perjudicial. El tratamiento de sellado con etanol incrementa el riesgo de oclusión del CVC, y ambas situaciones pueden llevar a retrasos en la necesaria extracción del CVC.

Si los hemocultivos siguen siendo positivos después de 72 horas de tratamiento adecuado, o si el paciente empeora clínicamente, se debe retirar el dispositivo. Es común, y puede ser grave, el fracaso del tratamiento de rescate de la ITCRC en infecciones causadas por *S. aureus* (aproximadamente el 50%), géneros *Candida* (>70%) y *Mycobacterium* (>70%), aunque son

prometedores algunos informes de casos clínicos de curación con sellado antimicrobiano. Otras indicaciones para la retirada de un catéter a largo plazo son la sepsis grave, la tromboflebitis supurativa y la endocarditis. Está indicado el tratamiento prolongado (4-6 semanas) en la bacteriemia o fungemia persistente a pesar de la retirada del catéter, porque puede representar una endocarditis infecciosa o una tromboflebitis no detectada. Para tomar la decisión de intentar el rescate del catéter se sopesará el riesgo y el impacto clínico de la infección persistente o de recidiva frente al riesgo de una intervención quirúrgica.

La ITCRC puede complicarse por otras infecciones intravasculares como la tromboflebitis séptica o la endocarditis. Puede sugerirse la presencia de estas afecciones por la preexistencia de factores de riesgo (como cardiopatía congénita), signos y síntomas, o bacteriemia o fungemia persistente 72 horas después de la retirada del dispositivo y de tratamiento adecuado. No se recomienda un cribado en busca de estas complicaciones en niños por lo demás de bajo riesgo, incluso en los que tienen infección por *S. aureus*, ya que la frecuencia global es baja y puede ser difícil interpretar las pruebas, lo que puede llevar a un tratamiento inadecuado.

Prevención de la infección

Los catéteres deben retirarse de modo habitual cuando ya no sean necesarios. Aunque la prevalencia de infección aumenta con la duración prolongada del uso del catéter, la sustitución de rutina de un CVC requerido, ya sea en un nuevo sitio o sobre una guía de alambre, da lugar a una morbilidad significativa y no se recomienda. La prevención óptima de las infecciones relacionadas con dispositivos de acceso vascular a largo plazo incluye «paquetes» de intervenciones, como una técnica meticulosa de inserción quirúrgica en un ambiente similar a un quirófano, evitar bañarse o nadar (excepto con dispositivos totalmente implantables) y un meticuloso cuidado del catéter. Las soluciones de sellado de antibióticos, la taurolidina o el etanol, la heparina con conservantes y los tapones impregnados en alcohol, así como los catéteres impregnados o recubiertos con antimicrobianos, reducen el riesgo de ITCRC y pueden ser también apropiados en poblaciones de alto riesgo. No hay datos de que la sustitución sistemática de los catéteres periféricos a corto plazo permita prevenir la flebitis y otras complicaciones en niños, por lo que solo se deben sustituir cuando esté indicado desde el punto de vista clínico (p. ej., por flebitis, disfunción o desplazamiento).

DERIVACIONES DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Las derivaciones de líquido cefalorraquídeo (LCR) se emplean en el tratamiento de los niños con hidrocefalia. El procedimiento habitual consiste en emplear un dispositivo de goma de silicona con una porción proximal insertada en el ventrículo, una válvula unidireccional y un segmento distal que desvía el LCR desde los ventrículos hacia la cavidad peritoneal (derivación **ventriculoperitoneal [VP]**) o hacia la aurícula derecha (derivación **ventriculoauricular [VA]**). La incidencia de infección de la derivación es del 1-20% (media, 10%). Las tasas más altas se han descrito en los lactantes más pequeños, en pacientes con infecciones de la derivación previas y en ciertas causas de hidrocefalia. La mayoría de las infecciones son el resultado de la contaminación intraoperatoria por flora dérmica de la herida quirúrgica. Así pues, en más de la mitad de los casos se aíslan estafilococos coagulasa-negativos. *S. aureus* se aísla en aproximadamente un 20% de los casos y los bacilos gramnegativos, en un 15%.

Se han descrito cuatro síndromes distintos: colonización de la derivación, infección asociada con infección de la herida, infección distal con peritonitis e infección asociada con meningitis. Lo más frecuente es la **colonización de la derivación** con síntomas inespecíficos que reflejan un mal funcionamiento de la misma y no la infección de la derivación en sí misma. Los síntomas asociados con colonización de la derivación VP comprenden letargo, cefalea, vómitos, fontanela a tensión y dolor abdominal. Con frecuencia hay también fiebre, pero puede ser <39 °C. Los síntomas suelen aparecer a los pocos meses de la intervención. Los síntomas sistémicos asociados con colonización de la derivación VA son más graves y los síntomas específicos de mal funcionamiento de la derivación con frecuencia están ausentes. Los émbolos pulmonares sépticos, la hipertensión pulmonar y la endocarditis infecciosa son complicaciones frecuentes de la colonización de la derivación VA. La colonización crónica de esta derivación puede causar una glomerulonefritis hipocomplementémica como consecuencia del depósito de complejos antígeno-anticuerpo en los glomérulos, denominada nefritis de la derivación; entre los hallazgos clínicos se incluyen hipertensión, hematuria microscópica, elevación del nitrógeno ureico en sangre y de la creatinina sérica, y anemia.

El diagnóstico se realiza por tinción de Gram, microscopia, bioquímica y cultivo del LCR. El LCR debe obtenerse por aspiración directa de la derivación antes de la administración de antibióticos, ya que el LCR obtenido por

punción lumbar o ventricular suele ser estéril. Es infrecuente observar signos de ventriculitis y los hallazgos en el LCR pueden ser solo mínimamente anormales. Los resultados de los hemocultivos suelen ser positivos en la colonización de la derivación VA pero negativos en la colonización VP.

La **infección de la herida** se presenta con eritema, hinchazón, supuración y/o dehisencia a lo largo del trácto de la derivación y a menudo se produce en los primeros días o semanas tras la intervención. *S. aureus* es el germen que más frecuentemente se aísla. Además de los hallazgos de la exploración física, suele haber fiebre y eventualmente no aparecen signos de mal funcionamiento en la mayoría de los casos.

La infección distal de las derivaciones VP con **peritonitis** se presenta como síntomas abdominales, en general sin evidencia de mal funcionamiento de la derivación. La patogenia parece estar relacionada con la perforación del intestino en el momento de la colocación de la derivación VP o la translocación bacteriana a través de la pared intestinal. Así, predominan los aislados gramnegativos, y las infecciones mixtas son frecuentes. Los microorganismos implicados de manera habitual se aíslan únicamente de la porción distal de la derivación.

Los patógenos comunes responsables de **meningitis** adquirida en la comunidad, como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* tipo b, también pueden ser algunas veces causa de meningitis bacteriana en los pacientes con derivaciones. La presentación clínica es similar a la de la meningitis bacteriana aguda en otros niños (v. cap. 621.1).

El **tratamiento** de la colonización de la derivación incluye la retirada de la derivación y tratamiento antibiótico sistémico dirigido frente a los microorganismos aislados. El tratamiento sin extracción de la derivación raras veces es eficaz, y no se debe intentar de forma sistemática. Después de la recogida de muestras apropiadas para cultivo, el tratamiento empírico suele ser vancomicina más un agente antipseudomonas con una penetración en LCR relativamente buena como ceftazidima o meropenem. El tratamiento definitivo debe dirigirse frente al microorganismo aislado y tener en cuenta la mala penetración de la mayoría de los antibióticos en el LCR a través de unas meninges no inflamadas. En consecuencia, los antibióticos intraventriculares pueden estar indicados, pero por lo general se reservan a menos que existan datos de fracaso terapéutico. Si el germen aislado es sensible, el tratamiento de elección es una penicilina antiestafilocócica parenteral con o sin vancomicina. Si el microorganismo es resistente a las penicilinas, se recomienda vancomicina sistémica y posiblemente intraventricular. En los casos de infección por gramnegativos, la administración de una cefalosporina de tercera generación con o sin un aminoglucósido intraventricular es eficaz. Cuando se emplean antibióticos intraventriculares, es necesario monitorizar los niveles en el LCR para evitar toxicidad.

Para obtener la curación se requiere la **extracción** del dispositivo colonizado, y la sustitución final debe retrasarse hasta que se documente la esterilidad de los cultivos del LCR. Muchos neurocirujanos retiran inmediatamente la derivación y colocan un drenaje ventricular externo para aliviar la presión intracranal (PIC), con una sustitución de la derivación en dos estadios una vez se haya confirmado la esterilización del LCR. Otros optan por exteriorizar inicialmente la extremidad distal de la derivación y sustituir esta en un procedimiento de un solo estadio una vez que los cultivos del LCR permanecen estériles durante 48-72 horas. Se deben obtener cultivos diariamente del LCR hasta que se documente su esterilidad en 2-3 muestras consecutivas y se debe continuar con los antibióticos durante al menos 10 días después de la esterilización documentada del LCR. Los microorganismos gramnegativos pueden requerir una mayor duración (hasta 21 días). El recuento leucocitario en el LCR suele aumentar durante los primeros 3-5 días de tratamiento adecuado y por si solo no nos debe causar preocupación de fracaso terapéutico. La infección de la derivación distal con peritonitis y la infección de la herida se tratan de modo similar.

El tratamiento de la **meningitis bacteriana** por patógenos adquiridos en la comunidad típicos como meningococo o neumococo suele requerir solo tratamiento antibiótico sistémico. No se requiere la sustitución de la derivación en ausencia de un mal funcionamiento del dispositivo, mala respuesta clínica, positividad persistente de los cultivos del LCR o recidiva de la infección después del tratamiento antibiótico.

Prevención de la infección

Para prevenir la infección de la derivación son necesarias una preparación cutánea y una técnica quirúrgica meticulosa. Con el fin de reducir la incidencia de infección se utilizan antibióticos sistémicos e intraventriculares, derivaciones impregnadas en antibiótico y tubos de derivación sumergidos previamente en antibiótico, con resultados dispares. Los antibióticos pro-

filácticos sistémicos administrados antes de la inserción de la derivación y durante esta técnica pueden reducir el riesgo de infección y se deben utilizar de forma sistemática, aunque no se deben mantener durante más de 24 horas después de la operación. Parece que los catéteres impregnados de antibiótico también reducen el riesgo de infección, y pueden utilizarse en pacientes de alto riesgo cuando se dispone de estos dispositivos.

SONDAS URINARIAS

Las sondas urinarias son una causa frecuente de infección, con aproximadamente 14 infecciones por cada 1.000 ingresos. Como ocurre con otros dispositivos, los microorganismos se adhieren a la superficie de la sonda y establecen una biopelícula que permite su proliferación. La presencia física de la sonda disminuye las defensas del huésped al impedir el vaciado completo de la vejiga. Esto proporciona a los microorganismos un medio adecuado para su crecimiento, distiende la uretra y bloquea las glándulas periuretrales. Casi todos los pacientes sondados durante más de 30 días desarrollan una bacteriuria. La carga de microorganismos en la infección urinaria (IU) asociada a la sonda es típicamente $\geq 10,000$ unidades formadoras de colonias/ml. Se pueden utilizar unos umbrales menores cuando haya un elevado índice de sospecha, pero estos episodios pueden representar colonización más que infección. Se realizarán cultivos de orina solo en los pacientes sondados cuando se sospeche infección, ya que la colonización asintomática es ubicua y puede llevar a un tratamiento excesivo y a un posterior desarrollo de resistencia bacteriana. Los microorganismos predominantes en las IU relacionadas con la sonda son los bacilos gramnegativos y el género *Enterococcus*; los estafilococos coagulasa-negativos son responsables de un 15% de las IU asociadas con catéter. Las IU sintomáticas deben tratarse con antibióticos y con la retirada de la sonda. La colonización de la sonda por el género *Candida* es común, pero rara vez lleva a infección invasiva, y el tratamiento no tiene una repercusión a largo plazo sobre la colonización. Por tanto, no se recomienda el tratamiento de la candiduria o la bacteriuria asintomática excepto en neonatos, pacientes inmunodeprimidos y aquellos con obstrucción del tracto urinario.

Prevención de la infección

Todas las sondas urinarias aumentan el riesgo de infección, por lo que debe evitarse usarlas de modo inadecuado. Una vez colocadas, su duración de uso debe ser la mínima imprescindible. Los avances tecnológicos han dado lugar al desarrollo de catéteres impregnados de antibióticos o de plata que se asocian con menores tasas de infección. La profilaxis antibiótica no reduce significativamente la tasa de infección en los catéteres de larga duración, pero aumenta claramente el riesgo de infección por microorganismos resistentes a antibióticos.

CATÉTERES DE DIÁLISIS PERITONEAL

Durante el primer año de diálisis peritoneal por insuficiencia renal terminal, un 65% de los niños tendrán uno o más episodios de peritonitis. La entrada de bacterias se debe a la contaminación luminal o periluminal del catéter o a la translocación a través de la pared intestinal. La infección hematogena es rara. Las infecciones pueden estar localizadas en el orificio de salida y/o estar asociadas con peritonitis. Los microorganismos responsables de peritonitis son estafilococos coagulasa-negativos (30-40%), *S. aureus* (10-20%), estreptococos (10-15%), *Escherichia coli* (5-10%), género *Pseudomonas* (5-10%), otras bacterias gramnegativas (5-15%), género *Enterococcus* (3-6%) y hongos (2-10%). *S. aureus* es más frecuente en las infecciones localizadas en el orificio de salida o en el túnel (42%). La mayoría de los episodios de infección se deben a la flora del paciente y los portadores de *S. aureus* tienen tasas de infección más altas en comparación con los no portadores.

Las manifestaciones clínicas de peritonitis pueden ser sutiles y consistir en fiebre con dolor abdominal leve o inflamación. Un líquido peritoneal turbio puede ser el signo inicial y predominante. Cuando hay peritonitis, el recuento celular del líquido peritoneal suele ser mayor de 100 leucocitos/ μl . Cuando se sospeche peritonitis, el líquido de diálisis debe someterse a recuento celular, tinción de Gram y cultivo. La tinción de Gram es positiva en hasta un 40% de los casos de peritonitis.

Los pacientes con un líquido turbio y síntomas clínicos deberán recibir tratamiento empírico, preferiblemente guiado por los resultados de una tinción de Gram. Si no se visualizan microorganismos, se administrará vancomicina o bien un aminoglucósido o una cefalosporina de tercera o cuarta generación con actividad antipseudomonas por vía intraperitoneal. Se deben determinar los niveles en sangre de glucopéptidos y aminoglucósidos. Los pacientes sin líquido turbio y con síntomas mínimos pueden

suspender el tratamiento hasta que se obtengan los resultados del cultivo. Una vez identificada la causa mediante cultivo, pueden requerirse cambios en el tratamiento. Se puede añadir rifampicina oral como tratamiento complementario en los casos de infección por *S. aureus*, aunque se deben tener en consideración las interacciones medicamentosas. La peritonitis por *Candida* se debe tratar con extracción de la sonda y fluconazol intraperitoneal u oral o una equinocandina i.v., como caspofungina o micafungina, dependiendo del género de *Candida*. La retención de la sonda se ha asociado a recurrencias casi inevitables de mayor riesgo de mortalidad en estudios en adultos. El tratamiento dura un mínimo de 14 días y se prolonga a 21-28 días cuando se debe a *S. aureus*, género *Pseudomonas* y bacterias gramnegativas resistentes y a 28-42 días cuando se debe a hongos. Los episodios repetidos de peritonitis por el mismo microorganismo en las 4 semanas siguientes al tratamiento deben llevar a valorar la retirada del catéter o a intentar el rescate mediante la administración de un fibrinolítico y un ciclo más prolongado de tratamiento antibiótico, de 6 semanas.

En cualquier caso, si la infección no se resuelve con el tratamiento adecuado o si el estado del paciente empeora, se debe retirar el catéter. Las infecciones del orificio de salida o del trayecto del túnel pueden producirse independientemente de la peritonitis, o pueden precederla. Se deben administrar los antibióticos adecuados según los resultados de la tinción de Gram y del cultivo y se administran típicamente por vía sistémica solamente a menos que haya también peritonitis. Algunos expertos recomiendan retirar el catéter peritoneal si se aíslan *Pseudomonas* u hongos.

Prevención de la infección

Además de los hábitos higiénicos, la aplicación regular de mupirocina o gentamicina en el punto de salida reduce las infecciones del orificio de salida y la peritonitis. Algunos médicos no recomiendan la pomada de gentamicina por el riesgo de infección por bacterias resistentes a gentamicina. Debe considerarse la profilaxis antibiótica sistémica en el momento de la inserción del catéter, si hay contaminación accidental y en el momento de los procedimientos odontológicos. Puede considerarse la profilaxis antifúngica con nistatina o fluconazol oral durante el tratamiento antibiótico para prevenir la infección por hongos.

PRÓTESIS ORTOPÉDICAS

Las prótesis ortopédicas se usan poco en los niños. La infección suele seguir a la introducción de los microorganismos durante la cirugía por contaminación vehiculada por el aire o inoculación directa, o por disseminación hematogena o contigua a partir de una infección adyacente. La infección posquirúrgica precoz se da en las 2-4 semanas tras la cirugía y suele manifestarse como fiebre, dolor y síntomas locales de infección de la herida. La valoración precoz con aislamiento del microorganismo por aspiración articular o cultivo intraoperatorio, el desbridamiento quirúrgico y el tratamiento antimicrobiano contribuirán a salvar el implante si la duración de los síntomas es de menos de 1 mes, la prótesis es estable y el patógeno es sensible a antibióticos. Las infecciones crónicas se dan más de 1 mes tras la cirugía y con frecuencia son producidas por microorganismos de baja virulencia que contaminan el implante en el momento de la cirugía o por problemas en la cicatrización de la herida. Las manifestaciones habituales son dolor y deterioro de la función. También puede haber síntomas locales como eritema, hinchazón o drenaje. Estas infecciones responden mal al tratamiento antibiótico y suelen requerir la retirada del implante en 1 o 2 fases. Puede considerarse la irrigación y el desbridamiento quirúrgico del sitio, con conservación de la prótesis y tratamiento antibiótico supresor a largo plazo, pero la erradicación de la infección parece ser infrecuente. Las infecciones hematogénas agudas se suelen observar transcurridos 2 años o más de la intervención. En ocasiones se intenta la retención de la prótesis, pero son insuficientes los datos a largo plazo para determinar la tasa de éxitos. Si se considera la cirugía de rescate, se recomienda un pronto desbridamiento y un tratamiento antibiótico apropiado. Como con otros dispositivos a largo plazo, los microorganismos más frecuentes son estafilococos coagulasa-negativos y *S. aureus*. Con tratamiento antibiótico previo, el cultivo de la prótesis puede ser negativo; en estas situaciones se dispone de técnicas moleculares para identificar el microorganismo, aunque hay pocos datos sobre su sensibilidad y especificidad.

Se ha propuesto la profilaxis sistémica antibiótica, el cemento óseo con antibiótico y los quirófanos con flujo de aire laminar para reducir la infección. Por el momento, los resultados de los ensayos clínicos son contradictorios.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 3

Tratamiento antibiótico

Capítulo 207

Principios del tratamiento antibacteriano

Mark R. Schleiss

El tratamiento antibiótico en niños plantea retos diversos. Un problema desalentador es la escasez de datos sobre farmacocinética y dosificación pediátricas para algunos compuestos; como consecuencia, las recomendaciones pediátricas se extrapolan de estudios en adultos. Un segundo reto es la necesidad de que el clínico considere las diferencias importantes entre grupos de edad pediátrica con respecto a las especies patogénicas responsables de la mayor parte de las infecciones bacterianas. Hay que considerar la dosis adecuada para la edad y la toxicidad teniendo en cuenta el estado del desarrollo y la fisiología de los lactantes y niños. Por último, el estilo del empleo por los pediatras de los antibióticos en los niños, particularmente los lactantes pequeños, tiene algunas diferencias importantes en comparación con el empleo de los antibióticos en los pacientes adultos.

El tratamiento antibiótico específico se determina de manera óptima a partir del **diagnóstico microbiológico**, basado en el aislamiento del patógeno de una localización normalmente estéril, y se apoya en las pruebas de sensibilidad. Sin embargo, dadas las dificultades inherentes que pueden surgir en la recogida de muestras de los pacientes pediátricos y dado el mayor riesgo de mortalidad y discapacidad asociadas con la infección bacteriana grave en los niños muy pequeños, gran parte de la práctica clínica de las enfermedades infecciosas en pediatría se fundamenta en el diagnóstico clínico, empleando **empíricamente** los antibacterianos administrados antes o incluso sin la eventual identificación del patógeno específico. Aunque cada vez se insiste más en la importancia de utilizar el tratamiento empírico con poca frecuencia (para no seleccionar microorganismos resistentes), hay algunas situaciones en las que se deben administrar antimicrobianos antes de confirmar la presencia de un patógeno bacteriano específico. Esto es particularmente importante en el tratamiento del recién nacido o del lactante menor de 30 días de edad con fiebre o con aspecto de gravedad.

En la toma de decisiones sobre el tratamiento antibacteriano empírico en niños influyen varias consideraciones clave. Es importante conocer el diagnóstico diferencial de los patógenos probables dependiendo de la edad. Esta información afecta a la elección del fármaco, a su dosis, al intervalo entre dosis y a la vía de administración (oral o parenteral). Una anamnesis y una exploración física completas, junto con las pruebas de laboratorio y de imagen adecuadas, resultan fundamentales para establecer el diagnóstico, información que a su vez afecta a la elección del fármaco, a su dosis y al grado de urgencia de su administración. La historia vacunal puede conferir una reducción del riesgo en relación con algunas infecciones invasivas (p. ej., *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*), pero no necesariamente la desaparición del mismo. El riesgo de infecciones bacterianas graves en la práctica pediátrica también se ve afectado por el estado inmunológico del niño, que puede estar comprometido debido a la inmadurez del sistema (neonatos), a enfermedades subyacentes y a tratamientos asociados (v. cap. 205). Las infecciones en niños inmunodeficientes pueden deberse a bacterias no consideradas patogénicas en los inmunocompetentes. La presencia de cueros extraños (dispositivos médicos) también aumenta el riesgo de infecciones bacterianas (v. cap. 206). Se debe considerar la posible afectación del sistema nervioso central (SNC) en todos los pacientes pediátricos con infecciones bacterianas graves, ya que muchos casos de bacteriemia en la infancia tienen un riesgo significativo de diseminación hematogena al SNC.

Otro factor que hay que considerar son los patrones de **resistencia a antimicrobianos** en la comunidad y el tratamiento empírico del posible patógeno. La resistencia a penicilinas y cefalosporinas es ya frecuente en cepas de *S. pneumoniae*, lo que a menudo hace necesario el empleo de otras

clases de antibióticos. De modo similar, la alarmante emergencia de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (**SARM**) adquirido en la comunidad ha complicado aún más la elección de la antibioterapia contra este patógeno. Las bacterias gramnegativas (Enterobacteriaceae) productoras de β-lactamasas de espectro extendido (**BLEE**) han reducido la eficacia de las penicilinas y cefalosporinas. Además, las Enterobacteriaceae resistentes a carbapenemes son un problema creciente en los pacientes hospitalizados, particularmente en niños con relación epidemiológica con regiones del mundo, como la India, en las que se encuentran con frecuencia estas cepas.

La resistencia a antibióticos resulta de múltiples modificaciones del genoma bacteriano (**tablas 207.1 y 207.2**). Entre los mecanismos implicados se incluyen la inactivación enzimática del antibiótico, la disminución de la permeabilidad de la membrana celular a los antibióticos intracelulares, el bombeo de antibióticos hacia el exterior de la bacteria, la protección o alteración del punto de acción del antibiótico, el exceso de zonas de acción y la evitación del sitio de acción antimicrobiano.

La resistencia a antimicrobianos ha alcanzado *dimensiones críticas*, accionada por la aparición de nuevos mecanismos de resistencia (p. ej., carbapenemasas, como las carbapenemasas asociadas a *Klebsiella pneumoniae* o **CKP**) y por el empleo excesivo de antibióticos, tanto en los centros clínicos como en otros campos, como las industrias agrícolas y pecuarias. Este aumento en la resistencia a antibióticos ha hecho que algunas infecciones bacterianas que se encuentran en la práctica clínica sean virtualmente intratables. Por ello, hay una urgente necesidad de desarrollar nuevos antimicrobianos, además de volver a descubrir algunos antibióticos antiguos que han caído en desuso en las últimas décadas pero que siguen siendo activos frente a microorganismos resistentes. Es fundamental que los médicos utilicen los antibióticos solamente cuando sea necesario, con el espectro antimicrobiano lo más estrecho posible, para ayudar a impedir la aparición de resistencias. La defensa de las **vacunas**, sobre todo la vacuna antineumocócica conjugada, puede disminuir también la presión selectiva que ejerce el empleo antimicrobiano excesivo sobre la resistencia.

La acción efectiva del antibiótico requiere el logro de unas concentraciones terapéuticas del fármaco en el foco de infección. Aunque la determinación de la concentración de antibiótico en el lugar de infección es una medida no siempre posible de realizar, pueden medirse las concentraciones plasmáticas

Tabla 207.1 Mecanismos de resistencia a los antibióticos β-lactámicos

- I. Alteración de la diana (PBP)
- A. Disminución de la afinidad de la PBP al antibiótico β-lactámico
 - 1. Modificación de la PBP existente
 - a. Creación de PBP mosaico(1)Inserción de nucleótidos obtenidos de bacterias vecinas (p. ej., *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina)(2)Mutación de un gen estructural de la PBP(s) (p. ej., *Haemophilus influenzae* β-lactamasa-negativo resistente a ampicilina)
 - 2. Importación de nueva PBP (p. ej., *mecA* en *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina)
- II. Destrucción del antibiótico β-lactámico
 - A. Aumento de la producción de β-lactamasas, carbapenemasas
 - 1. Adquisición de un promotor más eficiente
 - a. Mutación del promotor existente
 - b. Importación de uno nuevo
 - 2. Desregulación del control de la producción de β-lactamasa
 - a. Mutación de los genes reguladores (p. ej., *ampD* en *Enterobacter cloacae* con «desrepresión estable»)
 - B. Modificación de la estructura de la β-lactamasa residente
 - 1. Mutación de genes estructurales (p. ej., **BLEE** en *Klebsiella pneumoniae*)
 - C. Importación de nuevas β-lactamasas con distinto espectro de actividad
- III. Disminución de la concentración del antibiótico β-lactámico en el interior de la célula
 - A. Restricción de su entrada (pérdida de porinas)
 - B. Bombeo al exterior (mecanismos de expulsión)

BLEE, β-lactamasas de espectro extendido. PBP, proteína de unión a penicilina.

Adaptada de Opal SM, Pop-Vicas A: Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 18-4).

Tabla 207.2 Enzimas modificadoras de aminoglucósidos*

ENZIMAS	ANTIBIÓTICOS USUALES MODIFICADOS	GÉNEROS COMUNES
FOSFORILACIÓN		
APH(2')	K, T, G	SA, SR
APH(3')-I	K	E, PS, SA, SR
APH(3')-III	K ± A	E, PS, SA, SR
ACETILACIÓN		
AAC(2')	G	PR
AAC(3)-I	±T, G	E, PS
AAC(3)-III, -IV o -V	K, T, G	E, PS
AAC(6')	K, T, A	E, PS, SA
ADENILACIÓN		
ANT(2')	K, T, G	E, PS
ANT(4')	K, T, A	SA
ENZIMAS BIFUNCIONALES		
AAC(6')-APH(2')	G, Ar	SA, Ent
AAC(6')-lbc	G, K, T, FQ*	E

*Las enzimas modificadoras de aminoglucósidos confieren resistencia a antibióticos mediante tres reacciones generales: N-acetilación, O-nucleotidilación y O-fosforilación. Para cada una de estas reacciones generales, hay varias enzimas diferentes que atacan un grupo amino o hidroxilo específico.

A, amikacina; AAC, aminoglucósido acetiltransferasa; ANT, aminoglucósido nucleotidiltransferasa; APH, aminoglucósido fosfotransferasa; cr, resistencia a ciprofloxacino; Ar, arbekacina; E, Enterobacteriaceae; Ent, enterococos; FQ, fluoroquinolona (acetila el anillo piperazínico en algunas fluoroquinolonas); G, gentamicina; K, kanamicina; PR, Providencia-Proteus; PS, Pseudomonas; SA, estafilococos; SR, estreptococos; T, tobramicina.

Adaptada de Opal SM, Pop-Vicas A: Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editores: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 18-5).

y emplear esta medida como marcador sustitutivo para conseguir el efecto deseado a nivel tisular. Hay varias concentraciones plasmáticas objetivo para distintos antibióticos, y se determinan mediante los valores pico y valle y el área bajo la curva de concentración del fármaco (fig. 207.1). Estas concentraciones son a su vez un reflejo de la vía de administración (intramuscular [i.m.], vía oral [v.o.]), la absorción del fármaco, el volumen de distribución, la semivida de eliminación y las interacciones medicamentosas que pueden aumentar o disminuir la inactivación del antibiótico o resultar en synergismo o antagonismo antimicrobiano (fig. 207.2).

USO ESPECÍFICO DE ANTIBÓTICOS EN NIÑOS: EDAD Y RIESGO

Neonatos

Los agentes causantes de las infecciones neonatales se adquieren habitualmente en torno al momento del parto. Por tanto, la antibioterapia empírica debe tener en cuenta la importancia de estos microorganismos (v. cap. 129). Entre las causas de sepsis neonatal, el *estreptococo del grupo B* (EGB) es el más frecuente. Aunque la profilaxis antibiótica intraparto administrada a mujeres con alto riesgo de transmisión de EGB al niño ha reducido en gran medida la incidencia de esta infección en neonatos, particularmente en relación con la enfermedad de inicio temprano, las infecciones por EGB siguen siendo frecuentes en la práctica clínica (v. cap. 211). Otros patógenos frecuentes causantes de sepsis neonatal son las bacterias gramnegativas adquiridas desde el canal del parto, especialmente *Escherichia coli*. Aunque menos frecuente, *Listeria monocytogenes* es un patógeno importante que se debe tener en consideración por ser resistente intrínsecamente a las cefalosporinas, que se emplean con frecuencia como tratamiento empírico en las infecciones bacterianas graves en los niños pequeños. La bacteriemia y la meningitis por *Salmonella* a escala mundial son infecciones bien reconocidas en lactantes. Todos estos microorganismos pueden asociarse con meningitis en el neonato; por tanto, siempre habrá que considerar la punción lumbar en el contexto de las infecciones bacterianas en este grupo de edad, y, si no se puede descartar una meningitis, el tratamiento antibiótico debe incluir fármacos que crucen la barrera hematoencefálica.

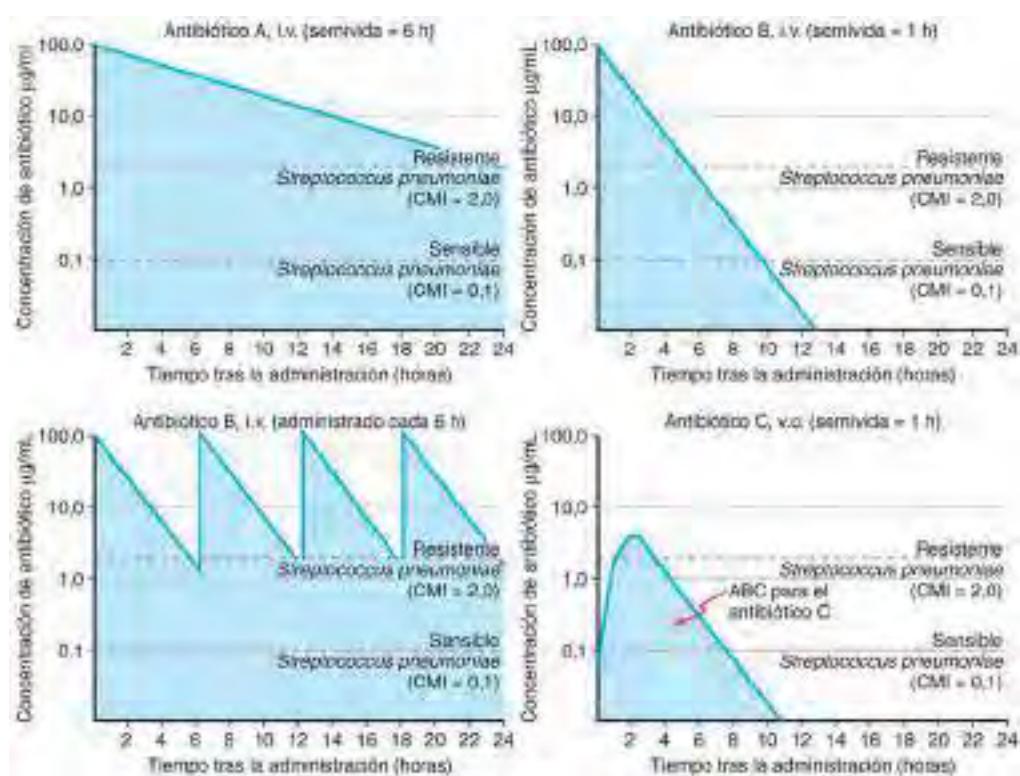


Fig. 207.1 Área bajo la curva (ABC, área sombreada) de diferentes antibióticos. El ABC proporciona una medida de la exposición antibiótica de las bacterias. La mayor exposición se produce cuando se administran antibióticos con una larga semivida plasmática y por vía parenteral (panel superior izquierdo, antibiótico A). La menor exposición se da con la administración oral (panel inferior derecho, antibiótico C). La dosificación diaria del antibiótico B (panel superior derecho) proporciona una menor exposición que cuando se administra el mismo antibiótico cada 6 horas (panel inferior izquierdo). CMI, concentración mínima inhibitoria. (De Pong AL, Bradley JS: Guidelines for the selection of antibacterial therapy in children, Pediatr Clin North Am 52:869-894, 2005.)

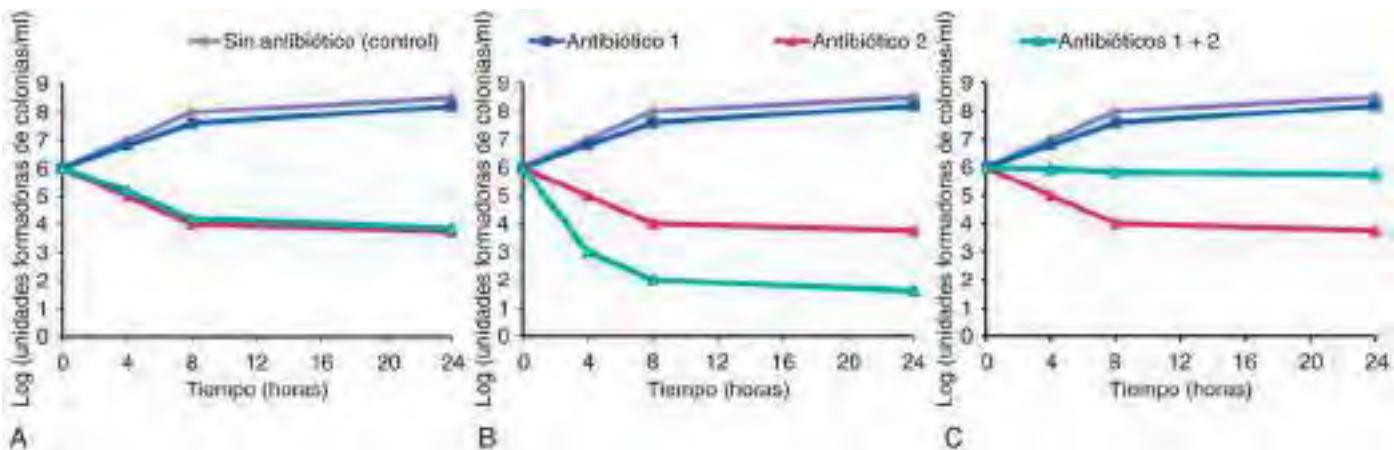


Fig. 207.2 Efectos antibacterianos de combinaciones de antibióticos. **A.** La combinación de los antibióticos 1 y 2 es *indiferente*; la destrucción de las bacterias por el antibiótico 2 no se modifica cuando se añade el antibiótico 1. **B.** La combinación de los antibióticos 1 y 2 produce *sinergismo*; la muerte de las bacterias por el antibiótico 2 aumenta significativamente cuando se añade el antibiótico 1 a una concentración subinhibitoria. **C.** La combinación de los antibióticos 1 y 2 es *antagónica*; la muerte de bacterias por el antibiótico 2 disminuye cuando está presente el antibiótico 1. (De Eliopoulos GM, Moellering RC Jr: Principles of anti-infective therapy. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier, Fig 17-1.)

Niños mayores

La elección de antibióticos en niños pequeños y en niños mayores estaba orientada a la sensibilidad única de este grupo de edad a la enfermedad invasiva por *H. influenzae* tipo b (*Hib*; v. cap. 221). Con el advenimiento de las vacunas conjugadas contra *Hib*, la incidencia de enfermedad invasiva ha disminuido de modo espectacular. Sin embargo, aún se producen brotes, que se han observado en el contexto del rechazo de las vacunas por parte de los padres. Así pues, sigue siendo importante utilizar antimicrobianos activos frente a *Hib* en muchas situaciones clínicas, especialmente si puede tratarse de una meningitis. Otros patógenos que hay que considerar en este grupo de edad son *E. coli*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *S. aureus*. En la práctica clínica es frecuente encontrar cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina y cefalosporinas. De igual forma, SARM es muy prevalente en niños en el medio ambulatorio. La resistencia de *S. pneumoniae* y de SARM se debe a mutaciones que confieren alteraciones en las proteínas de unión a penicilinas, las dianas moleculares de la actividad de penicilinas y cefalosporinas (v. tabla 207.1).

Dependiendo del diagnóstico específico, otros patógenos que afectan a niños mayores son *Moraxella catarrhalis*, *H. influenzae* no tipificable (no encapsulado) y *Mycoplasma pneumoniae*, que pueden causar infecciones en el área otorrinolaringológica y neumonías; estreptococo del grupo A, que causa faringitis, infecciones de piel y tejidos blandos, osteomielitis, artritis séptica y, rara vez, bacteriemia con síndrome de shock tóxico; *Kingella kingae*, que causa infecciones de huesos y articulaciones; estreptococo del grupo viridans y *Enterococcus*, que causan endocarditis; y el género *Salmonella*, que causa enteritis, bacteriemia, osteomielitis y artritis séptica. Las infecciones bacterianas transmitidas por vectores, como las causadas por *Borrelia burgdorferi*, *Rickettsia rickettsii* y *Anaplasma phagocytophilum*, se detectan con una frecuencia cada vez mayor en algunas regiones; los cambios en la epidemiología son desencadenados por el cambio climático. Esta complejidad pone de manifiesto la importancia de formular un diagnóstico diferencial completo en los niños en los que se sospechan infecciones bacterianas graves, incluyendo la evaluación de la gravedad de la infección en paralelo con la consideración de las tendencias epidemiológicas de la enfermedad a nivel local, y también el conocimiento de los patrones de sensibilidad a antimicrobianos en la comunidad.

Pacientes inmunodeprimidos y hospitalizados

Es importante considerar los riesgos asociados a enfermedades causantes de inmunosupresión (neoplasias, trasplante de órgano sólido o de células progenitoras hematopoyéticas) o a situaciones de hospitalización prolongada que predisponen a infecciones nosocomiales (cuidados intensivos, traumatismos, quemaduras). Las infecciones virales graves, sobre todo por el virus de la gripe, pueden predisponer también a infecciones bacterianas invasivas, sobre todo las causadas por *S. aureus*. Los niños inmunodeprimidos están predispuestos al desarrollo de una amplia gama de infecciones bacterianas, virales, fúngicas o parasitarias. La hospitalización prolongada puede llevar a infecciones nosocomiales, a menudo asociadas con vías permanentes y catéteres y causadas por microorganismos gramnegativos entéricos con

elevados niveles de resistencia a antibióticos. Además de las bacterias que ya se han comentado, *Pseudomonas aeruginosa* y los microorganismos entéricos, como *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* y *Serratia*, son patógenos oportunistas importantes en esta situación. La elección del antimicrobiano adecuado supone un gran reto debido a las distintas causas y espectro de resistencia a antimicrobianos de estos patógenos. Muchas cepas de microorganismos entéricos presentan resistencia por BLEE (v. tabla 207.1). Las metalo-β-lactamasas de clase B (también conocidas como metalo-β-lactamasas de Nueva Delhi), que hidrolizan todos los antibióticos β-lactámicos excepto el aztreonam, se describen cada vez con mayor frecuencia, igual que las CKP que confieren resistencia a los carbapenemas. Cada vez hay más descripciones de carbapenemas en Enterobacteriaceae. Las Enterobacteriaceae productoras de carbapenemas son diferentes de otros microorganismos multirresistentes por el hecho de ser sensibles a pocos antibacterianos (si es que lo son a alguno).

Cada vez se reconocen más otras formas de resistencia a los antimicrobianos. *P. aeruginosa* codifica proteínas que funcionan bombeando múltiples clases de antibióticos desde el citoplasma o el espacio periplásmico. Además de estas bacterias gramnegativas, las infecciones causadas por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* son difíciles de tratar. Estos microorganismos pueden causar infección del tracto urinario (ITU) o endocarditis en niños inmunocompetentes y pueden ser las responsables de distintos síndromes en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en los ingresos prolongados en unidades de cuidados intensivos. La aparición de cepas de **enterococos resistentes a vancomicina (ERV)** ha complicado aún más la elección de antimicrobianos en pacientes de alto riesgo y ha potenciado el desarrollo de nuevos fármacos que actúen contra estas infecciones por bacterias grampositivas con alto nivel de resistencia.

Infecciones asociadas a dispositivos

La presencia de dispositivos médicos intracorporales, como catéteres venosos, derivaciones ventriculoperitoneales, endoprótesis u otros catéteres, es una situación especial que afecta a la antibioterapia (v. cap. 206). Además de *S. aureus*, hay que tener en cuenta a los estafilococos coagulasa-negativos. Los estafilococos coagulasa-negativos rara vez causan infecciones graves si no coexiste un factor de riesgo, como puede ser un catéter permanente. Los regímenes antibióticos empíricos deben tener en cuenta este riesgo. Para la curación, con frecuencia se precisa, además de un tratamiento antibiótico adecuado, la retirada del material protésico colonizado.

ANTIBIÓTICOS DE USO FRECUENTE EN LA PRÁCTICA PEDIÁTRICA

La tabla 207.3 muestra los antibióticos y sus indicaciones en pediatría.

Penicilinas

Aunque se ha producido una emergencia creciente de resistencia a las penicilinas, estos fármacos siguen siendo de utilidad y se emplean con frecuencia en el tratamiento de muchas infecciones pediátricas.

Tabla 207.3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) seleccionadas*

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Amikacina sulfato Inyección: 50 mg/ml, 250 mg/ml	Antibiótico aminoglucósido eficaz contra bacilos gramnegativos, especialmente <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> y <i>Pseudomonas</i> Neonatos: edad posnatal ≤7 días y 1.200-2.000 g: 7,5 mg/kg cada 12-18 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 10 mg/kg cada 12 h i.v. o i.m.; edad posnatal >7 días y 1.200-2.000 g: 7,5 mg/kg cada 8-12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 10 mg/kg cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 15-25 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m. Adultos: 15 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m.	Precauciones: los anaerobios y <i>Streptococcus</i> (incluido <i>S. pneumoniae</i>) son resistentes. Puede causar ototoxicidad y nefrotoxicidad. Vigilar la función renal. El fármaco se elimina por vía renal. Administración i.v. durante 30-60 min Interacciones medicamentosas: puede potenciar otros ototóxicos o nefrotóxicos Concentraciones séricas objetivo: pico 25-40 mg/l; valle <10 mg/l
Amoxicilina Cápsulas: 250, 500 mg Comprimidos masticables: 125, 250 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml Gotas: 50 mg/ml	β-lactámico sensible a penicilinasa: patógenos grampositivos excepto <i>Staphylococcus</i> ; <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Neisseria</i> , <i>E. coli</i> y <i>Proteus mirabilis</i> Niños: 20-50 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h v.o. Dosis más alta, 80-90 mg/kg/24 h v.o. para la otitis media Adultos: 250-500 mg cada 8-12 h v.o. Gonococia no complicada: 3 g con 1 g probenecid v.o.	Precauciones: erupción cutánea, diarrea, dolor cólico abdominal. Fármaco eliminado por vía renal Interacciones medicamentosas: probenecid
Amoxicilina-ácido clavulánico Comprimidos: 250, 500, 875 mg Comprimidos masticables: 125, 200, 250, 400 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 200 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 400 mg/5 ml	β-lactámico (amoxicilina) con inhibidor de β-lactamasa (clavulanato) que facilita la acción de la amoxicilina contra las bacterias productoras de penicilinasa: <i>S. aureus</i> (no resistente a meticilina), <i>Streptococcus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> Neonatos: 30 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. Niños: 20-45 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h v.o. Dosis más alta, 80-90 mg/kg/24 h v.o. para la otitis media	Precauciones: el fármaco se dosifica según el componente de amoxicilina. Puede causar diarrea, erupción cutánea. Fármaco eliminado por vía renal Interacciones medicamentosas: probenecid Comentario: una dosis mayor puede ser eficaz contra <i>S. pneumoniae</i> tolerante/resistente a penicilina
Ampicilina Cápsulas: 250, 500 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml Inyecciones	β-lactámico con el mismo espectro de acción que la amoxicilina Neonatos: edad posnatal ≤7 días y ≤2.000 g: 50 mg/kg/24 h i.v. o i.m. cada 12 h (meningitis: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.); >2.000 g: 75 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. (meningitis: 150 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.). Edad posnatal >7 días y <1.200 g: 50 mg/kg/24 h i.v. o i.m. cada 12 h (meningitis: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.); 1.200-2.000 g: 75 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. (meningitis: 150 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.); >2.000 g: 100 mg/kg/24 h divididos cada 6 h i.v. o i.m. (meningitis: 200 mg/kg/24 h divididos cada 6 h i.v. o i.m.) Niños: 100-200 mg/kg/24 h divididos cada 6 h i.v. o i.m. (meningitis: 200-400 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h i.v. o i.m.) Adultos: 250-500 mg cada 4-8 h i.v. o i.m.	Precauciones: menor biodisponibilidad que la amoxicilina y causa más diarrea Interacciones medicamentosas: probenecid
Ampicilina-sulbactam Inyecciones	β-lactámico (ampicilina) e inhibidor de β-lactamasa (sulbactam) que facilita la actividad de la ampicilina contra bacterias productoras de penicilinasa: <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>B. fragilis</i> Niños: 100-200 mg/kg/24 h divididos cada 4-8 h i.v. o i.m. Adultos: 1-2 g cada 6-8 h i.v. o i.m. (dosis máxima diaria: 8 g)	Precauciones: el fármaco se dosifica según el componente de ampicilina. Puede causar diarrea, erupción cutánea. El fármaco se elimina por vía renal Nota: dosis mayores pueden ser eficaces contra <i>S. pneumoniae</i> tolerante/resistente a penicilina Interacciones medicamentosas: probenecid
Azitromicina Comprimidos: 250 mg Suspensión: 100 mg/5 ml, 200 mg/5 ml	Antibiótico azárido con actividad frente a <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Legionella</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Babesia microti</i> Niños: 10 mg/kg v.o. el día 1 (dosis máxima: 500 mg) seguidos de 5 mg/kg v.o. cada 24 h durante 4 días Faringitis por estreptococos del grupo A: 12 mg/kg/24 h v.o. (dosis máxima: 500 mg) durante 5 días Adultos: 500 mg v.o. el día 1 seguidos de 250 mg durante 4 días Infección no complicada por <i>C. trachomatis</i> : dosis única de 1 g v.o.	Nota: fármaco con semivida muy prolongada que permite una dosis única diaria. Carece de interacciones medicamentosas basadas en el metabolismo (a diferencia de la eritromicina y la claritromicina); molestias GI escasas. Se investigan pautas más cortas (p. ej., 1-3 días). Terapia de 3 días (10 mg/kg/24 h × 3 días) y terapia de dosis única (30 mg/kg): emplear con mayor frecuencia (no para la faringitis estreptocócica)
Aztreonam Inyecciones	β-lactámico (monobactam) con actividad contra bacterias gramnegativas aerobias, <i>Enterobacteriaceae</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Neonatos: edad posnatal ≤7 días y ≤2.000 g: 60 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 90 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.; edad posnatal >7 días y <1.200 g: 60 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; 1.200-2.000 g: 90 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 120 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. Niños: 90-120 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. Fibrosis quística: hasta 200 mg/kg/24 h i.v. Adultos: 1-2 g i.v. o i.m. cada 8-12 h (dosis máxima: 8 g/24 h)	Precauciones: erupción cutánea, tromboflebitis, eosinofilia. Eliminación renal Interacciones medicamentosas: probenecid

Tabla 207.3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) seleccionadas (cont.)

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Cefadroxilo Cápsulas: 500 mg Comprimidos: 1.000 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml	Cefalosporina de 1. ^a generación activa contra <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> y <i>Proteus</i> Niños: 30 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. (dosis máxima: 2 g) Adultos: 250-500 mg cada 8-12 h v.o.	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. La prolongada semivida se adapta a la dosificación cada 12-24 h Interacciones medicamentosas: probenecid
Cefalexina Cápsulas: 250, 500 mg Comprimidos: 500 mg, 1 g Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 100 mg/ml	Cefalosporina de 1. ^a generación activa contra <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> y <i>Proteus</i> Niños: 25-100 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o. Adultos: 250-500 mg cada 6 h v.o. (dosis máxima: 4 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal Interacciones medicamentosas: probenecid
Cefazolina Inyecciones	Cefalosporina de 1. ^a generación activa contra <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> y <i>Proteus</i> Neonatos: edad posnatal ≤7 días: 40 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >7 días: 40-60 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 50-100 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. Adultos: 0,5-2 g cada 8 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 12 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. No penetra adecuadamente en el SNC Interacciones medicamentosas: probenecid
Cefdinir Cápsulas: 300 mg Suspensión oral: 125 mg/5 ml	Cefalosporina semisintética de espectro extendido Niños 6 meses-12 años: 14 mg/kg/24 h en 1 o 2 dosis v.o. (dosis máxima: 600 mg/24 h) Adultos: 600 mg cada 24 h v.o.	Precauciones: disminuir la dosis en caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <60 ml/min). Evitar el empleo concomitante de productos con hierro y antiácidos porque disminuyen bastante la absorción; tomar al menos con un intervalo de 2 h Interacciones medicamentosas: probenecid
Cefepima Inyecciones	Cefalosporina de espectro extendido de 4. ^a generación activa contra muchos patógenos grampositivos y gramnegativos, incluidos muchos patógenos multirresistentes, como <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Niños: 100-150 mg/kg/24 h cada 8-12 h i.v. o i.m. Adultos: 2-4 g/24 h cada 12 h i.v. o i.m.	Reacciones adversas: diarrea, náuseas, candidiasis vaginal Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal Interacciones medicamentosas: probenecid
Cefixima Comprimidos: 200, 400 mg Suspensión: 100 mg/5 ml	Cefalosporina de 3. ^a generación activa contra estreptococos, <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Serratia marcescens</i> y <i>Proteus vulgaris</i> . Carece de actividad antiestafilocócica o antipseudomonas Niños: 8 mg/kg/24 h divididos cada 12-24 h v.o. Adultos: 400 mg/24 h divididos cada 12-24 h v.o.	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. No penetra adecuadamente en el SNC Interacciones medicamentosas: probenecid
Cefoperazona sódica Inyecciones	Cefalosporina de 3. ^a generación activa contra muchos patógenos grampositivos y gramnegativos Neonatos: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m. Niños: 100-150 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m. Adultos: 2-4 g/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 12 g/24 h)	Precauciones: cefalosporina muy ligada a proteínas con potencia limitada, que se refleja por una escasa actividad antipseudomonas. Actividad variable contra grampositivos. Se elimina fundamentalmente por la bilis Interacciones medicamentosas: con alcohol reacciones de tipo disulfiram
Cefotaxima sódica Inyecciones	Cefalosporina de 3. ^a generación activa contra patógenos grampositivos y gramnegativos. Carece de actividad antipseudomonas Neonatos: ≤7 días: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >7 días y <1.200 g: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >1.200 g: 150 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 150 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. (meningitis: 200 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v.) Adultos: 1-2 g cada 8-12 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 12 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. Cada gramo del fármaco contiene 2,2 mEq de sodio. Metabolito activo Interacciones medicamentosas: probenecid
Cefotetán disódico Inyecciones	Cefalosporina de 2. ^a generación activa contra <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> y <i>Bacteroides</i> . Inactiva contra <i>Enterobacter</i> Niños: 40-80 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m. Adultos: 2-4 g/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 6 g/24 h)	Precauciones: cefalosporina muy ligada a proteínas, escasa penetración en el SNC; perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia); con alcohol reacciones de tipo disulfiram. Eliminación renal (~20% por la bilis)
Cefoxitina sódica Inyecciones	Cefalosporina de 2. ^a generación activa contra <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> y <i>Bacteroides</i> . Inactiva contra <i>Enterobacter</i> Niños: 70-100 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m. Niños: 80-160 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. Adultos: 1-2 g cada 6-8 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 12 g/24 h)	Precauciones: escasa penetración en el SNC; perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. La inyección i.m. es dolorosa Interacciones medicamentosas: probenecid

Tabla 207.3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) seleccionadas (cont.)

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Cefpodoxima proxetilo Comprimidos: 100 mg, 200 mg Suspensión: 50 mg/5 ml, 100 mg/5 ml	Cefalosporina de 3. ^a generación activa contra <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> y <i>Proteus</i> . Carece de actividad antipseudomonas Niños: 10 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. Adultos: 200-800 mg/24 h divididos cada 12 h v.o. (dosis máxima: 800 mg/24 h) Gonococia no complicada: 200 mg v.o. como tratamiento de dosis única	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. No penetra adecuadamente en el SNC. Aumento de la biodisponibilidad cuando se toma con alimento Interacciones medicamentosas: probenecid; los antiácidos y los antagonistas de los receptores H ₂ pueden disminuir la absorción
Cefprozilo Comprimidos: 250, 500 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml	Cefalosporina de 2. ^a generación activa contra <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Klebsiella</i> y <i>Proteus</i> Niños: 30 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h v.o. Adultos: 500-1.000 mg/24 h divididos cada 12 h v.o. (dosis máxima: 1,5 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. Buena biodisponibilidad; el alimento no afecta a la biodisponibilidad Interacciones medicamentosas: probenecid
Cefradina Cápsulas: 250, 500 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml	Cefalosporina de 1. ^a generación activa contra <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> y <i>Proteus</i> Niños: 50-100 mg/kg/24 h divididos cada 6-12 h v.o. Adultos: 250-500 mg cada 6-12 h v.o. (dosis máxima: 4 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal Interacciones medicamentosas: probenecid
Ceftarolina fosamil Inyecciones	Cefalosporina de 5. ^a generación activa contra <i>S. aureus</i> (incluido SARM cuando se utiliza en las infecciones de la piel y los tejidos blandos), <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> y <i>Klebsiella oxytoca</i> Niños: infecciones de piel/estructuras cutáneas o neumonía adquirida en la comunidad, 24 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. (2-23 meses de edad) × 5-14 días; 36 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. (peso ≤33 kg) × 5-14 días; 400 mg cada 8 h i.v. (peso >33 kg) Adultos: 600 mg cada 12 h i.v.	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia) Interacciones medicamentosas: probenecid
Ceftazidima Inyecciones	Cefalosporina de 3. ^a generación activa contra patógenos grampositivos y gramnegativos, incluida <i>P. aeruginosa</i> Neonatos: edad posnatal ≤7 días: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >7 días y ≤1.200 g: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >1.200 g: 150 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 150 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. (meningitis: 150 mg/kg/24 h i.v. divididos cada 8 h) Adultos: 1-2 g cada 8-12 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 8-12 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. Se está desarrollando un creciente aumento de las resistencias con el empleo prolongado y generalizado Interacciones medicamentosas: probenecid
Ceftizoxima Inyecciones	Cefalosporina de 3. ^a generación activa contra patógenos grampositivos y gramnegativos. Carece de actividad antipseudomonas Niños: 150 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. Adultos: 1-2 g cada 6-8 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 12 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal Interacciones medicamentosas: probenecid
Ceftriaxona sódica Inyecciones	Cefalosporina de 3. ^a generación muy activa contra patógenos grampositivos y gramnegativos. Carece de actividad antipseudomonas Neonatos: 50-75 mg/kg cada 24 h i.v. o i.m. Niños: 50-75 mg/kg cada 24 h i.v. o i.m. (meningitis: 75 mg/kg dosis 1, luego 80-100 mg/kg/24 h divididos cada 12-24 h i.v. o i.m.) Adultos: 1-2 g cada 24 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 4 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación por el riñón (33-65%) y por la bilis; puede causar bilis espesa. La semivida prolongada y la unión a proteínas dependiente de la dosis favorecen la dosificación cada 24 h en lugar de cada 12 h. Se puede añadir lidocaína al 1% para la inyección intramuscular Interacciones medicamentosas: probenecid. En neonatos, la coadministración con productos que contengan calcio puede dar lugar a una importante precipitación y complicaciones embólicas acompañantes
Cefuroxima (cefuroxima axetilo para la administración oral) Inyecciones Suspensión: 125 mg/5 ml Comprimidos: 125, 250, 500 mg	Cefalosporina de 2. ^a generación activa contra <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Klebsiella</i> y <i>Proteus</i> Neonatos: 40-100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m. Niños: 200-240 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.; administración v.o.: 20-30 mg/kg/24 h divididos cada 8 h Adultos: 750-1.500 mg cada 8 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 6 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. El alimento aumenta la biodisponibilidad oral Interacciones medicamentosas: probenecid
Ciprofloxacino Comprimidos: 100, 250, 500, 750 mg Inyecciones Solución oftálmica y pomada Suspensión ótica Suspensión oral: 250 y 500 mg/5 ml	Quinolona activa contra <i>P. aeruginosa</i> , <i>Serratia</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , algunos <i>S. aureus</i> y algunos <i>Streptococcus</i> Neonatos: 10 mg/kg cada 12 h v.o. o i.v. Niños: 15-30 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. o i.v.; fibrosis quística: 20-40 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h v.o. o i.v. Adultos: 250-750 mg cada 12 h; 200-400 mg i.v. cada 12 h v.o. (dosis máxima: 1,5 g/24 h)	Precauciones: las preocupaciones respecto a la destrucción articular en animales jóvenes no se han observado en los seres humanos; tendinitis, sobreinfección, mareo, confusión, cristaluria, cierta fotosensibilidad Interacciones medicamentosas: teofilina; antiácidos con contenido en Mg, Al, Ca; sucralfato; probenecid; warfarina; ciclosporina

Tabla 207.3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) seleccionadas (cont.)

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Clarithromicina Comprimidos: 250, 500 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml	Macrólido con actividad contra <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Legionella</i> , <i>Mycoplasma</i> y <i>C. trachomatis</i> Niños: 15 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. Adultos: 250-500 mg cada 12 h v.o. (dosis máxima: 1 g/24 h)	Precauciones: menos efectos adversos que la eritromicina; irritación GI, dispepsia, náuseas, espasmos Interacciones medicamentosas: igual que la eritromicina: astemizol, carbamazepina, terfenadina, ciclosporina, teofilina, digoxina, tacrolimus
Clindamicina Cápsulas: 75, 150, 300 mg Suspensión: 75 mg/5 ml Inyecciones Solución tópica, loción y gel Crema vaginal	Inhibidor de la síntesis proteica activo contra la mayoría de los cocos grampositivos aerobios y anaerobios excepto <i>Enterococcus</i> Neonatos: edad posnatal ≤7 días y <200 g: 10 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.; >7 días y <1.200 g: 10 mg/kg/24 h i.v. o i.m. divididos cada 12 h; 1.200-2.000 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 20 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 10-40 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v., i.m. o v.o. Adultos: 150-600 mg cada 6-8 h i.v., i.m. o v.o. (dosis máxima: 5 g/24 h i.v. o i.m. o 2 g/24 h v.o.)	Precauciones: diarrea, náuseas, colitis asociada a <i>Clostridium difficile</i> , erupción cutánea. Administrar lentamente i.v. durante 30-60 min. Tópicamente activo como tratamiento del acné
Cloxacilina sódica Cápsulas: 250, 500 mg Suspensión: 125 mg/5 ml	Penicilina resistente a penicilinasa activa contra <i>S. aureus</i> y otros cocos grampositivos excepto <i>Enterococcus</i> y estafilococos coagulasa-negativos Niños: 50-100 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. Adultos: 250-500 mg cada 6 h v.o. (dosis máxima: 4 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminada principalmente por el hígado; requiere reducción de la dosis en insuficiencia renal. El alimento disminuye la biodisponibilidad Interacciones medicamentosas: probenecid
Colistina (colistimeta- sódico; polimixina E) Inyecciones Inhalación	Tratamiento de microorganismos gramnegativos multirresistentes (<i>Enterobacteriaceae</i> , incluidas las cepas productoras de betalactamasa y carbapenemasa de espectro extendido) Niños: 2,5-5 mg/kg/día en 2-4 dosis divididas i.v. Adultos: 300 mg/día en 2-4 dosis divididas i.v.	Precauciones: nefrotoxicidad (~3% en niños jóvenes; tasas más elevadas en adolescentes y adultos); ajustar la dosis en la insuficiencia renal; neurotoxicidad (cefaleas, parestesias, ataxia) Interacciones medicamentosas: no debe administrarse de modo simultáneo con polimixinas o aminoglucósidos
Cotrimoxazol (trimetoprima-sulfametoxyzol) Comprimidos: SMX 400 mg y TMP 80 mg Comprimidos forte: SMX 800 mg y TMP 160 mg Suspensión: SMX 200 mg y TMP 40 mg/5 ml Inyecciones	Combinación antibiótica con antagonismo secuencial de la síntesis del folato bacteriana con amplia actividad antibacteriana: <i>Shigella</i> , <i>Legionella</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> . La dosis se basa en el componente TMP Niños: 6-20 mg TMP/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. o i.v. Neumonía por <i>P. jirovecii</i> : 15-20 mg TMP/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. o i.v. Profilaxis frente a <i>P. jirovecii</i> : 5 mg TMP/kg/24 h o 3 veces/semana v.o. Adultos: 160 mg TMP cada 12 h v.o.	Precauciones: dosificación basada en el componente TMP (trimetoprima). Reacciones cutáneas a la sulfamida: erupción cutánea, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, náuseas, leucopenia. Eliminación renal y hepática; reducir la dosis en la insuficiencia renal Interacciones medicamentosas: desplazamiento de las proteínas con warfarina, posiblemente fenitoína, ciclosporina
Daptomicina	Desestructura la función de la membrana celular bacteriana, causando despolarización que lleva a inhibición de la síntesis de proteínas, ADN y ARN, lo que da lugar a la muerte de la célula bacteriana. Activa contra enterococos (incluidas cepas resistentes a glucopéptidos), estafilococos (incluidos SARM), estreptococos y corinebacterias. Aprobada para el tratamiento de infecciones de la piel y los tejidos blandos. Aceptable para la bacteriemia y la endocarditis derecha por cepas sensibles Adultos: en infecciones de la piel y los tejidos blandos, 4 mg/kg de daptomicina i.v. una vez al día. En la bacteriemia por <i>S. aureus</i> o la endocarditis derecha, 6 mg/kg i.v. una vez al día Niños: en infecciones de piel/estructuras cutáneas, 12-23 meses, 10 mg/kg i.v. cada 24 h; 2-6 años, 9 mg/kg i.v. cada 24 h; 7-11 años, 7 mg/kg cada 24 h; 12-17 años, 5 mg/kg cada 24 h, todos durante hasta 14 días. En bacteriemia estafilocócica, 1-6 años, 12 mg/kg cada 24 h; 7-11 años, 9 mg/kg cada 24 h; 12-17 años, 7 mg/kg cada 24 h; todos durante hasta 42 días. En la endocarditis estafilocócica, 1-5 años, 10 mg/kg i.v. cada 24 h durante al menos 6 semanas; ≥6 años, 6 mg/kg i.v. cada 24 h durante al menos 6 semanas	Precauciones: no debe utilizarse en neumonía, ya que el fármaco se inactiva por tensioactivos. Asociada con erupción cutánea, insuficiencia renal, anemia y cefalea. Se ha señalado que causa miopatía, rhabdomiolisis y neumonía eosinofílica Interacciones medicamentosas: no debe administrarse con estatinas

Tabla 207.3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) seleccionadas (cont.)

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Demeclociclina Comprimidos: 150, 300 mg Cápsulas: 150 mg	Tetraciclina activa contra la mayoría de los cocos grampositivos excepto <i>Enterococcus</i> , muchos bacilos gramnegativos, anaerobios, <i>Borrelia burgdorferi</i> (enfermedad de Lyme), <i>Mycoplasma</i> y <i>Chlamydia</i> Niños: 8-12 mg/kg/24 h divididos cada 6-12 h v.o. Adultos: 150 mg v.o. cada 6-8 h Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética: 900-1.200 mg/24 h o 13-15 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o. con reducción de la dosis basada en la respuesta a 600-900 mg/24 h	Precauciones: tinción de los dientes, posiblemente permanente (<8 años de edad) con empleo prolongado; fotosensibilidad, diabetes insípida, náuseas, vómitos, diarrea, sobreinfecciones Interacciones medicamentosas: alimentos con contenido en Al, Ca, Mg, Zn y Fe, leche y productos lácteos pueden disminuir la absorción
Dicloxacilina Cápsulas: 125, 250, 500 mg Suspensión: 62,5 mg/5 ml	Penicilina resistente a penicilinasa activa contra <i>S. aureus</i> y otros cocos grampositivos excepto <i>Enterococcus</i> y estafilococos coagulasa-negativos Niños: 12,5-100 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. Adultos: 125-500 mg cada 6 h v.o.	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos. Eliminación principalmente renal (65%) y biliar (30%). El alimento puede disminuir la biodisponibilidad Interacciones medicamentosas: probenecid
Doripenem Inyecciones	Carbapenem con amplio espectro de actividad contra cocos grampositivos y bacilos gramnegativos, incluidos <i>P. aeruginosa</i> y anaerobios Niños: dosis desconocida Adultos: 500 mg cada 8 h i.v.	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos; no sufre metabolismo hepático. Eliminación renal (70-75%); ajuste de la dosis en la insuficiencia renal Interacciones medicamentosas: ácido valproico, probenecid
Doxiciclina Inyecciones Cápsulas: 50, 100 mg Comprimidos: 50, 100 mg Suspensión: 25 mg/5 ml Jarabe: 50 mg/5 ml	Tetraciclina activa contra la mayoría de los cocos grampositivos excepto <i>Enterococcus</i> , muchos bacilos gramnegativos, anaerobios, <i>B. burgdorferi</i> (enfermedad de Lyme), <i>Mycoplasma</i> y <i>Chlamydia</i> Niños: 2-5 mg/kg/24 h divididos cada 12-24 h v.o. o i.v. (dosis máxima: 200 mg/24 h) Adultos: 100-200 mg/24 h divididos cada 12-24 h v.o. o i.v.	Precauciones: tinción de los dientes, posiblemente permanente (<8 años de edad) con empleo prolongado; fotosensibilidad, náuseas, vómitos, diarrea, sobreinfecciones Interacciones medicamentosas: productos con contenido en Al, Ca, Mg, Zn, Fe, caolín y pectina, leche y productos lácteos pueden disminuir la absorción. Carbamazepina, rifampicina y barbitúricos pueden disminuir la semivida
Eritromicina Estolato 125, 500 mg Comprimidos EES: 200 mg Comprimidos base: 250, 333, 500 mg Suspensión: estolato 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, EES 200 mg/5 ml, 400 mg/5 ml Gotas de estolato: 100 mg/ml Gotas de EES: 100 mg/2,5 ml Disponible en combinación con sulfisoxazol, dosificado en el contenido de eritromicina	Macrólido bacteriostático más activo contra microorganismos grampositivos, <i>Corynebacterium diphtheriae</i> y <i>Mycoplasma pneumoniae</i> Neonatos: edad posnatal ≤7 días: 20 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o.; >7 días y <1.200 g: 20 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o.; >1.200 g: 30 mg/kg/24 h divididos cada 8 h v.o. (administrar 5 mg/kg/dosis cada 6 h para mejorar la intolerancia a la alimentación) Niños: dosis máxima habitual, 2 g/24 h Base: 30-50 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o. Estolato: 30-50 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h v.o. Esterarato: 20-40 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. Lactobionato: 20-40 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. Glucosulfato: 20-50 mg/kg/24 h divididos cada 6 h i.v.; dosis máxima habitual, 4 g/24 h i.v. Adultos: base: 333 mg v.o. cada 8 h; estolato/esterarato/base: 250-500 mg cada 6 h v.o.	Precauciones: agonista de la motilina que produce dolor cólico abdominal, náuseas, vómitos y diarrea acusados. Asociado con estenosis pilórica hipertrófica en lactantes pequeños. Muchas sales diferentes que de forma cuestionable atemperan los efectos adversos GI. Toxicidad cardiaca rara con empleo i.v. Las dosis de sal son diferentes. Preparado tópico para tratar el acné Interacciones medicamentosas: antagoniza la actividad de CYP 3A4: astemizol, carbamazepina, terfenadina, ciclosporina, teofilina, digoxina, tacrolimus
Gentamicina Inyecciones Solución oftálmica, pomada crema tópica	Aminoglucósido activo contra bacilos gramnegativos, especialmente <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> y <i>Pseudomonas</i> Neonatos: edad posnatal ≤7 días y 1.200-2.000 g: 2,5 mg/kg cada 12-18 h i.v. o i.m.; < 2.000 g: 2,5 mg/kg cada 12 h i.v. o i.m.; edad posnatal >7 días y 1.200-2.000 g: 2,5 mg/kg cada 8-12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 2,5 mg/kg cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 2,5 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m. Como alternativa pueden administrarse 5-7,5 mg/kg/24 h i.v. una vez al día Intratecal: preparado sin conservantes para empleo intraventricular o intratecal: neonatos: 1 mg/24 h; niños: 1-2 mg/24 h intratecal; adultos: 4-8 mg/24 h Adultos: 3-6 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.	Precauciones: los anaerobios, <i>S. pneumoniae</i> y otros <i>Streptococcus</i> son resistentes. Puede causar ototoxicidad y nefrotoxicidad. Vigilar la función renal. El fármaco se elimina por vía renal. Administrado i.v. durante 30-60 min Interacciones medicamentosas: puede potenciar otros fármacos ototóxicos y nefrotóxicos Concentración sérica objetivo: pico 6-12 mg/l; valle >2 mg/l con protocolos solo a días alternos

(Continúa)

Tabla 207.3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) seleccionadas (cont.)

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Imipenem-cilastatina Inyecciones	Carbapenem con amplio espectro de actividad contra cocos grampositivos y bacilos gramnegativos, incluyendo <i>P. aeruginosa</i> y anaerobios. Sin actividad frente a <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Neonatos: edad posnatal ≤7 días y <1.200 g: 20 mg/kg cada 18-24 h i.v. o i.m.; >1.200 g: 40 mg/kg divididos cada 12 h i.v. o i.m.; edad posnatal >7 días y 1.200-2.000 g: 40 mg/kg cada 12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 60 mg/kg cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 60-100 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. Adultos: 2-4 g/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 4 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia), náuseas, crisis convulsivas. La cilastatina no posee actividad antibacteriana; reduce el metabolismo renal del imipenem. Se elimina fundamentalmente por vía renal Interacciones medicamentosas: posiblemente ganciclovir
Linezolid Comprimidos: 400, 600 mg Suspensión oral: 100 mg/5 ml Inyecciones: 100 mg/5 ml	Oxazolidinona activa contra cocos grampositivos (especialmente microorganismos resistentes), incluyendo <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>E. faecium</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> . Interfiere en la síntesis proteica al unirse a la subunidad 50S del ribosoma Niños: 10 mg/kg cada 12 h i.v. o v.o. Adultos: neumonía: 600 mg cada 12 h i.v. o v.o.; infecciones cutáneas: 400 mg cada 12 h i.v. o v.o.	Efectos adversos: mielosupresión, colitis pseudomembranosa, náuseas, diarrea, cefalea. Interacciones medicamentosas: probenecid
Loracarbef Cápsulas: 200 mg Suspensión: 100 mg/5 ml, 200 mg/5 ml	Carbacefem estrechamente emparentado con el cefaclor (cefalosporina de 2.ª generación) activo contra <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> y <i>Proteus</i> Niños: 30 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. (dosis máxima: 2 g) Adultos: 200-400 mg cada 12 h v.o. (dosis máxima: 800 mg/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal Interacciones medicamentosas: probenecid
Meropenem Inyecciones	Carbapenem con amplio espectro de actividad contra cocos grampositivos y bacilos gramnegativos, incluyendo <i>P. aeruginosa</i> y anaerobios. Sin actividad contra <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Niños: 60 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v.; meningitis: 120 mg/kg/24 h (dosis máxima: 6 g/24 h) cada 8 h i.v. Adultos: 1,5-3 g cada 8 h i.v.	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos; parece causar menos excitación del SNC que el imipenem. Eliminación renal en un 80% Interacciones medicamentosas: probenecid
Metronidazol Gel tópico, gel vaginal Inyecciones Comprimidos: 250, 500 mg	Muy eficaz en el tratamiento de las infecciones por anaerobios. Tratamiento oral de la colitis por <i>C. difficile</i> Neonatos: <1.200 g: 7,5 mg/kg/48 h v.o. o i.v.; edad posnatal ≤7 días y 1.200-2.000 g: 7,5 mg/kg/24 h cada 24 h v.o. o i.v.; 2.000 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. o i.v.; edad posnatal <7 días y 1.200-2.000 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. o i.v.; >2.000 g: 30 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. o i.v. Niños: 30 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o. o i.v. Adultos: 30 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. o i.v. (dosis máxima: 4 g/24 h)	Precauciones: mareo, crisis convulsivas, sabor metálico, náuseas, reacción de tipo disulfiram con el alcohol. Administrar por vía i.v. lentamente durante 30-60 min. Ajustar la dosis en caso de patología hepática Interacciones medicamentosas: carbamazepina, rifampicina y fenobarbital pueden aumentar el metabolismo; puede elevar los niveles de warfarina, fenitoína, litio
Mezlocilina sódica Inyecciones	Penicilina de espectro extendido activa contra <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> y <i>Bacteroides</i> ; actividad antipseudomonas limitada Neonatos: edad posnatal ≤7 días: 150 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v.; >7 días: 225 mg/kg divididos cada 8 h i.v. Niños: 200-300 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h i.v.; fibrosis quística: 300-450 mg/kg/24 h i.v. Adultos: 2-4 g/dosis cada 4-6 h i.v. (dosis máxima: 12 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia); dolorosa administrada por vía i.m.; cada gramo contiene 1,8 mEq de sodio. En dosis altas interfiere en la agregación plaquetaria; se han observado aumentos en los resultados de las pruebas de función hepática. Eliminación renal. Inactivada por la enzima β-lactamasa Interacciones medicamentosas: probenecid
Mupirocina Pomada	Antibiótico tópico activo contra <i>Staphylococcus</i> y <i>Streptococcus</i> Aplicación tópica: nasal (elimina el estado de portador nasal) y en la piel 2-4 veces al día	Precauciones: absorción sistémica mínima porque el fármaco se metaboliza en el interior de la piel
Nafcilina sódica Inyecciones Cápsulas: 250 mg Comprimidos: 500 mg	Penicilina resistente a penicilinasa activa contra <i>S. aureus</i> y otros cocos grampositivos, excepto <i>Enterococcus</i> y <i>estafilococos coagulasa-negativos</i> Neonatos: edad posnatal ≤7 días y 1.200-2.000 g: 50 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 75 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.; edad posnatal >7 días y 1.200-2.000 g: 75 mg/kg cada 8 h; >2.000 g: 100 mg/kg divididos cada 6-8 h i.v. (meningitis: 200 mg/kg/24 h divididos cada 6 h i.v.) Niños: 100-200 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h i.v. Adultos: 4-12 g/24 h divididos cada 4-6 h i.v. (dosis máxima: 12 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia); dolorosa por vía i.m.; absorción oral muy variable y errática (no recomendada) Efectos adversos: neutropenia

Tabla 207.3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) seleccionadas (cont.)

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Nalidixico, ácido Comprimidos: 250, 500, 1.000 mg Suspensión: 250 mg/5 ml	Quinolona de 1. ^a generación eficaz para el tratamiento a corto plazo de ITU bajas causadas por <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Klebsiella</i> y <i>Proteus</i> Niños: 50-55 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o.; tratamiento supresor: 25-33 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o. Adultos: 1 g cada 6 h v.o.; tratamiento supresor: 500 mg cada 6 h v.o.	Precauciones: vértigo, mareo, erupción cutánea. No adecuado su empleo en infecciones sistémicas Interacciones medicamentosas: antiácidos líquidos
Neomicina, sulfato Comprimidos: 500 mg Crema tópica, pomada Solución: 125 mg/5 ml	Antibiótico aminoglucósido empleado para uso tópico o v.o. antes de la cirugía para disminuir la flora GI (no absorbible) y la hiperamonemia Lactantes: 50 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. Niños: 50-100 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o. Adultos: 500-2.000 mg/dosis cada 6-8 h v.o.	Precauciones: en pacientes con disfunción renal porque las pequeñas cantidades absorbidas pueden acumularse Efectos adversos: fundamentalmente relacionados con la aplicación tópica, dolor cólico abdominal, diarrea, erupción cutánea. Ototoxicidad y nefrotoxicidad de los aminoglucósidos si se absorbe
Nitrofurantoína Cápsulas: 50, 100 mg Cápsulas de liberación prolongada: 100 mg Macrocrystal: 50, 100 mg Suspensión: 25 mg/5 ml	Eficaz en el tratamiento de las ITU bajas causadas por patógenos grampositivos y gramnegativos Niños: 5-7 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. (dosis máxima: 400 mg/24 h); tratamiento supresor: 1-2,5 mg/kg/24 h divididos cada 12-24 h v.o. (dosis máxima: 100 mg/24 h) Adultos: 50-100 mg/24 h divididos cada 6 h v.o.	Precauciones: vértigo, mareo, erupción cutánea, ictericia, neumonitis intersticial. No emplear con disfunción renal de moderada a intensa Interacciones medicamentosas: antiácidos líquidos
Ofloxacino Solución oftálmica al 0,3%: 1, 5, 10 ml Solución ótica al 0,3%: 5, 10 ml	Quinolona para el tratamiento de la conjuntivitis y las úlceras corneales (solución oftálmica) y la otitis externa o la otitis media supurativa crónica media (solución ótica) causadas por bacterias sensibles grampositivas, gramnegativas, anaerobias o <i>Chlamydia trachomatis</i> Niño > 1-12 años: Conjuntivitis: 1-2 gotas en cada ojo afectado cada 2-4 h durante 2 días, luego 1-2 gotas cada 6 h durante 5 días Úlceras corneales: 1-2 gotas cada 30 min durante el día y cada 4 h por la noche durante 2 días, luego 1-2 gotas cada hora durante 5 días por el día, luego 1-2 gotas cada 6 h durante 2 días Otitis externa (solución ótica): 5 gotas en el oído afectado dos veces al día durante 10 días Otitis media supurativa crónica: tratar durante 14 días Niño > 12 años y adultos: dosis en solución oftálmica igual que para los niños más pequeños. Otitis externa (solución ótica): 10 gotas dos veces al día durante 10 o 14 días igual que para los niños más pequeños	Efectos adversos: quemaduras, escozor, enrojecimiento de ojos (solución oftálmica), mareo con la solución ótica si no se calienta antes
Oxacilina sódica Inyecciones Cápsulas: 250, 500 mg Suspensión: 250 mg/5 ml	Penicilina resistente a penicilinasa activa contra <i>S. aureus</i> y otros cocos grampositivos, excepto <i>Enterococcus</i> y <i>estafilococos coagulasa-negativos</i> Neonatos: edad posnatal ≤7 días y 1.200-2.000 g: 50 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v.; >2.000 g: 75 mg/kg/24 h i.v. divididos cada 8 h i.v.; edad posnatal >7 días y <1.200 g: 50 mg/kg/24 h i.v. divididos cada 12 h i.v.; 1.200-2.000 g: 75 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v.; >2.000 g: 100 mg/kg/24 h i.v. divididos cada 6 h i.v. Lactantes: 100-200 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h i.v. Niños: 50-100 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h i.v. Adultos: 2-12 g/24 h divididos cada 4-6 h i.v. (dosis máxima: 12 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Moderada biodisponibilidad oral (35-65%). Eliminación renal fundamentalmente Interacciones medicamentosas: probenecid Efectos adversos: neutropenia
Penicilina G Inyecciones Comprimidos	Penicilina activa contra la mayoría de los cocos grampositivos; <i>S. pneumoniae</i> (resistencia en aumento), estreptococos del grupo A y algunas bacterias gramnegativas (p. ej., <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i>) Neonatos: edad posnatal ≤7 días y 1.200-2.000 g: 50.000 U/kg/24 h divididas cada 12 h i.v. o i.m. (meningitis: 100.000 U/kg/24 h divididas cada 12 h i.v. o i.m.); >2.000 g: 75.000 U/kg/24 h divididas cada 8 h i.v. o i.m. (meningitis: 150.000 U/kg/24 h divididas cada 8 h i.v. o i.m.); edad posnatal >7 días y ≤1.200 g: 50.000 U/kg/24 h divididas cada 12 h i.v. (meningitis: 100.000 U/kg/24 h divididas cada 12 h i.v.); 1.200-2.000 g: 75.000 U/kg/24 h cada 8 h i.v. (meningitis: 225.000 U/kg/24 h divididas cada 8 h i.v.); >2.000 g: 100.000 U/kg/24 h divididas cada 6 h i.v. (meningitis: 200.000 U/kg/24 h divididas cada 6 h i.v.) Niños: 100.000-250.000 U/kg/24 h divididas cada 4-6 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 400.000 U/kg/24 h) Adultos: 2-24 millones de U/24 h divididas cada 4-6 h i.v. o i.m.	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia), alergia, crisis convulsivas con dosis excesivas, sobre todo en pacientes con enfermedad renal importante. Importantes resistencias en los patógenos. Eliminación renal fundamentalmente Interacciones medicamentosas: probenecid

Tabla 207.3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) seleccionadas (cont.)

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Penicilina G, benzatina Inyecciones	Penicilina de acción prolongada (forma de depósito) eficaz en el tratamiento de infecciones que responden a concentraciones persistentes y bajas de penicilina (1-4 semanas), p. ej., faringitis por estreptococos del grupo A, profilaxis de la fiebre reumática Neonatos >1.200 g: 50.000 unidades/kg i.m. una vez Niños: 300.000-1,2 millones de unidades/kg cada 3-4 semanas i.m. (dosis máxima: 1,2-2,4 millones de unidades/dosis) Adultos: 1,2 millones de unidades i.m. cada 3-4 semanas	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia), alergia. Administrar por inyección i.m. solamente. Importantes resistencias en los patógenos. Eliminación renal fundamentalmente Interacciones medicamentosas: probenecid
Penicilina G, procaína Inyecciones	Forma de depósito de penicilina que suministra concentraciones bajas de penicilina durante unas 12 h Neonatos >1.200 g: 50.000 unidades/kg/24 h i.m. Niños: 25.000-50.000 unidades/kg/24 h i.m. durante 10 días (dosis máxima: 4,8 millones de unidades/dosis) Gonococia: 100.000 unidades/kg (dosis máxima: 4,8 millones de unidades/24 h) i.m. una vez con probenecid 25 mg/kg (dosis máxima: 1 g) Adultos: 0,6-4,8 millones de unidades cada 12-24 h i.m.	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia), alergia. Administrar por inyección i.m. solamente. Importantes resistencias en los patógenos. Eliminación renal fundamentalmente Interacciones medicamentosas: probenecid
Penicilina V Comprimidos: 125, 250, 500 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml	Forma preferida de dosificación oral de penicilina, activa contra la mayoría de los cocos grampositivos; <i>S. pneumoniae</i> (resistencia en aumento), otros <i>Streptococcus</i> y algunas bacterias gramnegativas (p. ej., <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i>) Niños: 25-50 mg/kg/24 h divididos cada 4-8 h v.o. Adultos: 125-500 mg cada 6-8 h v.o. (dosis máxima: 3 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia), alergia, crisis convulsivas con dosis excesivas, sobre todo en pacientes con enfermedad renal. Importantes resistencias en los patógenos. Eliminación renal fundamentalmente. Inactivada por penicilinasa Interacciones medicamentosas: probenecid
Piperacilina Inyecciones	Penicilina de espectro extendido activa contra <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>P. aeruginosa</i> y <i>Bacteroides</i> Neonatos: edad posnatal ≤7 días: 150 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v.; >7 días: 200 mg/kg divididos cada 6-8 h i.v. Niños: 200-300 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h i.v.; fibrosis quística: 350-500 mg/kg/24 h i.v. Adultos: 2-4 g/dosis cada 4-6 h (dosis máxima: 24 g/24 h) i.v.	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia); dolorosa por vía i.m.; cada gramo contiene 1,9 mEq de sodio. Interfiere en la agregación plaquetaria, reacción tipo enfermedad del suero con dosis elevadas; elevación de las pruebas de función hepática. Eliminación renal. Inactivada por penicilinasa Interacciones medicamentosas: probenecid
Piperacilina-tazobactam Inyecciones	Penicilina de espectro extendido (piperacilina) combinada con un inhibidor de β-lactamasa (tazobactam) activa contra <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>P. aeruginosa</i> y <i>Bacteroides</i> Niños: 300-400 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. Adultos: 3,375 g cada 6-8 h i.v. o i.m.	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia); dolorosa por vía i.m.; cada gramo contiene 1,9 mEq de sodio. Interfiere en la agregación plaquetaria, reacción tipo enfermedad del suero con dosis elevadas; elevación de las pruebas de función hepática. Eliminación renal Interacciones medicamentosas: probenecid
Quinupristina/dalfopristina Inyecciones i.v.: polvo para reconstitución, 10 ml contiene 150 mg quinupristina, 350 mg dalfopristina	Esteptogramina (quinupristina) activa contra <i>E. faecium</i> S. aureus resistente a meticilina (SARM). No activa contra <i>E. faecalis</i> Niños y adultos: ERV: 7,5 mg/kg cada 8 h i.v.; para infecciones cutáneas por ERV: 7,5 mg/kg cada 12 h i.v.	Efectos adversos: dolor, edema o flebitis en el sitio de inyección, náuseas, diarrea Interacciones medicamentosas: potente inhibidor de CYP 3A4
Sulfadiazina Comprimidos: 500 mg	Sulfamida indicada fundamentalmente para el tratamiento de ITU bajas debidas a <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> y <i>Klebsiella</i> Toxoplasmosis: Neonatos: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. con pirimetamina 1 mg/kg/24 h v.o. (con ácido folínico) Niños: 120-200 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. con pirimetamina 2 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. ≥3 días, luego 1 mg/kg/24 h (dosis máxima: 25 mg/24 h) con ácido folínico Profilaxis de la fiebre reumática: ≤30 kg: 500 mg/24 h cada 24 h v.o.; >30 kg: 1 g/24 h cada 24 h v.o.	Precauciones: erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, náuseas, leucopenia, cristaluria. Eliminación renal y hepática; evitar su uso en enfermedad renal. Semivida: ~10 h Interacciones medicamentosas: desplazamiento de proteínas con warfarina, fenitoína, metotrexato
Sulfametoxzazol Comprimidos: 500 mg Suspensión: 500 mg/5 ml	Sulfamida empleada para el tratamiento de la otitis media, la bronquitis crónica y las ITU bajas debidas a bacterias sensibles Niños: 50-60 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. Adultos: 1 g/dosis cada 12 h v.o. (dosis máxima: 3 g/24 h)	Precauciones: erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, náuseas, leucopenia, cristaluria. Eliminación renal y hepática; evitar su uso en enfermedad renal. Semivida: 12 h. Dosis inicial a menudo como dosis de carga (doble) Interacciones medicamentosas: desplazamiento de proteínas con warfarina, fenitoína, metotrexato

Tabla 207.3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) seleccionadas (cont.)

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Sulfisoxazol Comprimidos: 500 mg Suspensión: 500 mg/5 ml Solución oftálmica, pomada	Sulfamida empleada en el tratamiento de la otitis media, la bronquitis crónica y las ITU bajas debidas a bacterias sensibles Niños: 120-150 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h v.o. (dosis máxima: 6 g/24 h) Adultos: 4-8 g/24 h divididos cada 4-6 h v.o.	Precauciones: erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, náuseas, leucopenia, cristaluria. Eliminación renal y hepática; evitar su uso en enfermedad renal. Semivida: ~7-12 h. Dosis inicial a menudo como dosis de carga (doble) Interacciones medicamentosas: desplazamiento de proteínas con warfarina, fenitoína, metotrexato
Tigeciclina Inyecciones	Antibiótico de la clase de las tetraciclinas (glicilciclina) activo contra Enterobacteriaceae, incluidas las productoras de BLEE; estreptococos (incluidos ERV); estafilococos (incluidos SARM) y anaerobios Niños: desconocido Adultos: 100 mg dosis de carga seguidos de 50 mg cada 12 h i.v.	Precauciones: embarazo; niños <8 años de edad; fotosensibilidad; hipersensibilidad a las tetraciclinas; trastorno hepático (~60% aclaramiento hepático) Interacciones medicamentosas: warfarina; micofenolato mofetilo
Tobramicina Inyecciones Solución oftálmica, pomada	Antibiótico aminoglucósido activo contra bacilos gramnegativos, especialmente <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Proteus</i> y <i>Pseudomonas</i> Neonatos: edad posnatal ≤7 días y 1.200-2.000 g; 2,5 mg/kg cada 12-18 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 2,5 mg/kg cada 12 h i.v. o i.m.; edad posnatal >7 días y 1.200-2.000 g: 2,5 mg/kg cada 8-12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 2,5 mg/kg cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 2,5 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m. Como alternativa se pueden administrar 5-7,5 mg/kg/24 h i.v. Preparación sin conservantes para empleo intraventricular o intratecal: neonatos: 1 mg/24 h; niños: 1-2 mg/24 h; adultos: 4-8 mg/24 h Adultos: 3-6 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.	Precauciones: los anaerobios, neumocos y estreptococos son resistentes. Puede causar ototoxicidad y nefrotoxicidad. Vigilar la función renal. El fármaco se elimina por vía renal. Administrado por vía i.v. durante 30-60 min Interacciones medicamentosas: puede potenciar otros ototóxicos y nefrotóxicos Concentración sérica objetivo: pico 6-12 mg/l; valle <2 mg/l
Trimetoprima Comprimidos: 100, 200 mg	Antagonista del ácido fólico eficaz en la profilaxis y el tratamiento de ITU por <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>P. mirabilis</i> y <i>Enterobacter</i> ; neumonía por <i>P. jirovecii</i> Niños: para ITU: 4-6 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. Niños >12 años y adultos: 100-200 mg cada 12 h v.o. Neumonía por <i>P. jirovecii</i> (con dapsona): 15-20 mg/kg/24 h divididos cada 6 h durante 21 días v.o.	Precauciones: anemia megaloblástica, suspresión de la médula ósea, náuseas, malestar epigástrico, erupción cutánea Interacciones medicamentosas: posibles interacciones con fenitoína, ciclosporina, rifampicina, warfarina
Vancomicina Inyecciones Cápsulas: 125, 250 mg Suspensión	Antibiótico glucopéptido activo contra la mayoría de los patógenos grampositivos, incluidos <i>Staphylococcus</i> (SARM y estafilococos coagulasa-negativos), <i>S. pneumoniae</i> , incluidas cepas resistentes a penicilina, <i>Enterococcus</i> (resistencia en aumento) y colitis asociada a <i>C. difficile</i> Neonatos: edad posnatal ≤7 días y <1.200 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 24 h i.v.; 1.200-2.000 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 12-18 h i.v.; >2.000 g: 30 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v.; edad posnatal >7 días y <1.200 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 24 h i.v.; 1.200-2.000 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v.; >2.000 g: 45 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. Niños: 45-60 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v.; colitis asociada a <i>C. difficile</i> : 40-50 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o.	Precauciones: ototoxicidad y nefrotoxicidad, especialmente cuando se administra con otras ototoxinas y nefrotoxinas Realizar la infusión i.v. en 45-60 min. Rubefacción (síndrome del hombre rojo) asociada con infusiones i.v. rápidas, fiebre, escalofríos, flebitis (preferible vía central). Eliminación renal Concentraciones séricas objetivo: pico (1 h después de la infusión) 30-40 mg/l; valle 5-10 mg/l

GI, gastrointestinal; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; ITU, infecciones urinarias; SNC, sistema nervioso central; v.o., vía oral.

*En la columna de las indicaciones, la negrita indica los microorganismos principales a los que se dirige el fármaco y los mecanismos de acción.

Las penicilinas siguen siendo los fármacos de elección de muchas infecciones pediátricas causadas por estreptococos de los grupos A y B, *Treponema pallidum* (sífilis), *L. monocytogenes* y *N. meningitidis*. Las **penicilinas semi-sintéticas** (nafcilina, cloxacilina, dicloxacilina) son útiles en el tratamiento de infecciones por estafilococos sensibles (no SARM). Las **aminopenicilinas** (ampicilina, amoxicilina) se desarrollaron para proporcionar un espectro amplio de actividad contra gramnegativos, incluyendo *E. coli* y *H. influenzae*, pero la emergencia de resistencia (habitualmente mediada por una β-lactamasa) ha limitado también su uso en muchas situaciones. Las **carboxipenicilinas** (ticarcilina) y las **ureidopenicilinas** (piperacilina, mezlocilina, azlocilina) también tienen actividad bactericida contra muchas cepas de *P. aeruginosa*.

La resistencia a la penicilina está mediada por una variedad de mecanismos (v. tabla 207.1). La producción de β-lactamasa es un mecanismo frecuente empleado por muchos microorganismos que puede superarse,

con éxito variable, añadiendo un inhibidor de β-lactamasa en la formulación terapéutica a la penicilina. Estos productos combinados (ampicilina-sulbactam, amoxicilina-clavulánico, ticarcilina-ácido clavulánico [ya no está disponible en Estados Unidos], piperacilina-tazobactam) son muy útiles en el tratamiento de infecciones por aislados resistentes si la resistencia está mediada por β-lactamasa. En particular, SARM y *S. pneumoniae* presentan resistencia a las penicilinas por mecanismos distintos a la producción de β-lactamasa, por lo que estos fármacos combinados son de poco valor en el tratamiento de estas infecciones.

Las reacciones adversas a las penicilinas se muestran en la tabla 207.4.

Cefalosporinas

Las cefalosporinas se diferencian estructuralmente de las penicilinas porque el anillo β-lactámico tiene 6 componentes y no 5. Se usan mucho

Tabla 207.4 Reacciones adversas a las penicilinas*

TIPO DE REACCIÓN	FRECUENCIA (%)	SE PRESENTA MÁS FRECUENTEMENTE CON
ALÉRGICA		
Anticuerpos IgE Anafilaxia*	0,04-0,015	Penicilina G
Urticaria precoz* (<72 h)	Raro	Penicilina G
Anticuerpos citotóxicos Anemia hemolítica*	Raro	Penicilina G
Enfermedad por complejos antígeno-anticuerpo	Raro	Penicilina G
Enfermedad del suero*		
Hipersensibilidad retardada	2-5	Ampicilina, amoxicilina
Dermatitis de contacto*	2-5	Ampicilina
Idiopática		
Exantema		
Fiebre		
Urticaria de inicio tardío		
GASTROINTESTINAL		
Diarrea	3-11	Ampicilina
Colitis asociada a <i>C. difficile</i>	Raro	Ampicilina
HEMATOLÓGICA		
Anemia hemolítica	Raro	Penicilina G
Neutropenia	10-17	Penicilina G, nafcilina, oxacilina [†]
Disfunción plaquetaria	43-73	Piperacilina
HEPÁTICA		
Elevación de aspartato transaminasa	0,01-22	Flucloxacilina, oxacilina
ALTERACIONES ELECTROLÍTICAS		
Hipopotasemia	Raro	Nafcilina, oxacilina
Hiperpotasemia aguda	Raro	Penicilina G
NEUROLÓGICA		
Convulsiones	Raro	Penicilina G
Sensaciones anómalias	Raro	Penicilina procaína
RENAL		
Nefritis intersticial*	Variable	Cualquier penicilina

*La reacción puede darse con cualquiera de las penicilinas.

†Con el tratamiento prolongado.

Adaptada de Doi Y, Chambers HF: Penicillins and β-lactamase inhibitors. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 20-7).

en pediatría, tanto en formulación oral como parenteral (tabla 207.5). Las de **primera generación** (cefazolina, parenteral, y cefalexina, oral) se emplean en el tratamiento de las infecciones de la piel y los tejidos blandos causadas por cepas sensibles de *S. aureus* y estreptococos del grupo A. Las de **segunda generación** (cefuroxima, cefoxitina) tienen más actividad contra las infecciones por gramnegativos que las de primera generación y se emplean en infecciones respiratorias, ITU e infecciones de los tejidos blandos. En el tratamiento ambulatorio de las infecciones sinopulmonares se usa una gran variedad de cefalosporinas de segunda generación de administración oral (cefaclor, cefprozilo, loracarbef, cefpodoxima). Las de **tercera generación** (ceftazidima [ya no está disponible], ceftriaxona y ceftazidima) se emplean en infecciones pediátricas graves, como meningitis y sepsis. La ceftazidima es muy eficaz contra muchas cepas de *P. aeruginosa*, lo que la convierte en un fármaco útil en la neutropenia febril del paciente oncológico. La U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprobó en 2015 la combinación de ceftazidima con el nuevo inhibidor de β-lactamasa *avibactam*. Las indicaciones actuales incluyen infecciones intraabdominales e ITU complicadas. La combinación también puede ser útil en el tratamiento de la infección causada por CKP. La experiencia pediátrica es escasa. La ceftriaxona no debe mezclarse o reconstituirse con un producto que contenga calcio, como la solución de Ringer o de Hartmann o nutrición parenteral que contenga calcio, porque puede producirse la formación de partículas. Se han descrito casos de reacciones fatales con precipitados

de ceftriaxona-calcio en pulmones y riñones en neonatos. Una cefalosporina de **cuarta generación**, la *cefpipima*, tiene actividad contra *P. aeruginosa* y mantiene buena actividad en las infecciones por estafilococos sensibles a la meticilina. Se ha autorizado una cefalosporina de **quinta generación**, llamada *ceftarolina*, que es el metabolito activo del profármaco ceftarolina fosamil (que es el fármaco que se administra al paciente). Se trata de una cefalosporina de amplio espectro con actividad bactericida frente a microorganismos grampositivos resistentes, como SARM, y patógenos gramnegativos comunes. Ha sido autorizada por la FDA, también para su empleo en niños. La ceftarolina está indicada en las infecciones de la piel y los tejidos blandos causadas por SARM. También está autorizada para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, aunque no está indicada en la neumonía por SARM. Su actividad se atribuye a su capacidad para unirse a la proteína 2a de unión a penicilinas con mayor afinidad que otros β-lactámicos. Otra cefalosporina de quinta generación con un espectro de actividad similar, el *ceftobiprol*, ha sido aprobada para su empleo en Canadá y la Unión Europea.

Otra cefalosporina de quinta generación, el *ceftolozano*, es un derivado de la ceftazidima con actividad mejorada frente al género *Pseudomonas*. No es estable frente a la mayor parte de las BLEE o las carbapenemas. Se comercializa con el inhibidor de β-lactamasas tazobactam para mejorar su actividad contra Enterobacteriaceae productores de β-lactamasas. La experiencia en pediatría es escasa.

Las reacciones adversas a las cefalosporinas se muestran en la tabla 207.6.

Carbapenemes

Entre los carbapenemes se incluyen el imipenem formulado en combinación con cilastatina, el meropenem, el ertapenem y el doripenem. La estructura básica de estos agentes es similar a la de los antibióticos β-lactámicos y estos fármacos tienen un mecanismo de acción similar. Los carbapenemes presentan el espectro de actividad antibacteriana más amplio de todos los antibióticos actualmente comercializados y son activos contra microorganismos grampositivos, gramnegativos y anaerobios. Entre los carbapenemes, el **meropenem** es el único fármaco autorizado para el tratamiento de la meningitis pediátrica. En la actualidad no están aprobados para su empleo en pediatría el ertapenem y el doripenem. Es importante señalar que *E. faecium* y SARM son resistentes. Los carbapenemes también tienden a ser poco activos contra *Stenotrophomonas maltophilia*, lo que complica su uso en el tratamiento de pacientes con fibrosis quística colonizadas con este microorganismo problemático. El ertapenem es poco activo frente a *P. aeruginosa* y especies de *Acinetobacter* y debe evitarse cuando se encuentran estos microorganismos. Aunque el imipenem-cilastatina es el primer carbapenem aprobado para uso clínico y del que se dispone de la mayor experiencia, por desgracia este antibiótico tiene tendencia a causar convulsiones en niños, sobre todo en el contexto de meningitis intercurrente. Así, el meropenem suele ser más adecuado para empleo pediátrico, en cuya práctica la meningitis constituye una consideración. Se ha autorizado un nuevo fármaco denominado **meropenem-vaborbactam**. La adición del inhibidor de β-lactamasa vaborbactam extiende el espectro de actividad del meropenem para incluir algunas bacterias productoras de BLEE y carbapenemasa. Todavía no hay recomendaciones posológicas para pediatría.

Otros carbapenemes en varios estadios de ensayos clínicos son el panipenem, el biapenem, el razupenem, el tomopenem y el tebipenem/pivoxilo (primer carbapenem oral). El panipenem y el biapenem están autorizados en Japón, pero hay una mínima experiencia en relación con la dosificación en pediatría.

Glucopéptidos

Entre los glucopéptidos se incluyen la **vancomicina** y la **teicoplanina**, el análogo de menor disponibilidad. Son bactericidas y actúan por inhibición de la síntesis de la pared bacteriana. La actividad antimicrobiana de los glucopéptidos se limita a los grampositivos, incluyendo *S. aureus*, estafilococos coagulasa-negativos, neumocos, enterococos, *Bacillus* y *Corynebacterium*. La vancomicina se utiliza con frecuencia en pediatría y es de especial valor en infecciones graves como la meningitis causada por SARM y por *S. pneumoniae* resistente a penicilina y cefalosporinas. La vancomicina también se emplea con frecuencia en el contexto de fiebre con neutropenia en el paciente oncológico, en combinación con otros antibióticos (v. cap. 206) y en infecciones asociadas a dispositivos intracorporales (cap. 207). Las formulaciones orales de vancomicina se usan ocasionalmente para tratar la colitis seudomembranosa por *Clostridium difficile*; la administración intratecal también se puede emplear en algunas infecciones del SNC. Se debe administrar con precaución por la posibilidad de desencadenar un **síndrome del hombre rojo**, que es un efecto secundario reversible raro en

Tabla 207.5 Clasificación de las cefalosporinas parenterales y orales

CEFALOSPORINAS	PRIMERA GENERACIÓN	SEGUNDA GENERACIÓN	CEFAMICINAS	TERCERA GENERACIÓN	CUARTA GENERACIÓN	QUINTA GENERACIÓN	ACTIVA FRENTE A SARM
Parenterales	Cefazolina Cefalotina* Cefapirina* Cefradina*	Cefamandol* Cefonicida* Cefuroxima	Cefmetazol* Cefotetán Cefoxitina	Cefoperazona* Cefotaxima* Ceftazidima Ceftizoxima* Ceftriaxona Moxolactam*	Cefepima Cefpiroma* Ceftolozano (combinada con tazobactam; CXA-101)	Ceftarolina Ceftobiprol*	Ceftarolina Ceftobiprol*
Orales	Cefadroxilo Cefalexina Cefradina*	Cefaclor* Cefprozilo Cefuroxima-axetilo Loracarbef*		Cefdinir Cefditoren Cefixima Cefpodoxima Ceftibuteno			

*Actualmente no disponible en Estados Unidos.

Adaptada de Craig WA, Andes DR: Cephalosporins. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 21-1).

Tabla 207.6 Efectos adversos potenciales de las cefalosporinas

TIPO	ESPECÍFICOS	FRECUENCIA
Hipersensibilidad	Eritema Urticaria Enfermedad del suero Anafilaxia	1-3% <1% <1% 0,01%
Gastrointestinales	Diarrea Náuseas, vómitos Elevación transitoria de las transaminasas Barro biliar	1-19% 1-6% 1-7% 20-46%*
Hematológicos	Eosinofilia Neutropenia Trombocitopenia Hipoproptrombinemia Alteración de la agregación plaquetaria Anemia hemolítica	1-10% <1% <1-3% <1% <1% <1%
Renales	Nefritis intersticial	<1%
Sistema nervioso central	Convulsiones Encefalopatía	<1% <1%
Falsos positivos	Coombs positivo Glucosuria Creatinina sérica	3% Rara Rara
Otros	Fiebre medicamentosa Reacción de tipo disulfiram†* Sobreinfección Flebitis Precipitación de antibiótico-calcio*	Rara Rara Rara Rara Desconocida; puede asociarse a fenómenos embólicos

*Ceftriaxona.

†Cefalosporinas con cadena lateral anillo tiometil tetrazol (MTT).

Adaptada de Craig WA, Andes DR: Cephalosporins. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 21-6).

niños pequeños y que característicamente puede tratarse enlenteciendo la velocidad de infusión.

Los nuevos antibióticos glucopeptídicos autorizados por la FDA son telavancina, dalbavancina y oritavancina; hay poca experiencia en pediatría. La **telavancina** está indicada para infecciones de la piel y las estructuras cutáneas causadas por *S. aureus* (incluyendo SARM), estreptococos del grupo A y *E. faecalis* (solamente aislados sensibles a vancomicina). También está autorizada para la neumonía nosocomial (incluyendo la neumonía asociada al respirador) causada por *S. aureus*. La dosis recomendada en el adulto es 10 mg/kg por vía intravenosa (i.v.) cada 24 horas durante 7-21 días. Parece que la telavancina es más nefrotóxica que la vancomicina, y se ha asociado a prolongación del intervalo QT. La característica específica de la **dalbavancina** es su semivida prolongada, de 150-250 horas. En adultos con un funcionamiento renal normal la dosis es de 1.000 mg i.v., seguidos una semana después por 500 mg i.v. Se puede plantear el uso de este fármaco cuando se confirma o se sospecha firmemente una infección por SARM. La dalbavancina no es activa frente a *S. aureus* resistente a vancomicina. Ha sido aprobada por la FDA para las infecciones bacterianas de la piel y los tejidos blandos. La **oritavancina** es un derivado de la vancomicina con indicaciones similares a las de la dalbavancina. Tiene una semivida de aproximadamente 250 horas. La dosis en adultos es una única dosis de 1.200 mg por vía i.v. a lo largo de 3 horas. La FDA ha autorizado la dalbavancina y la oritavancina para el tratamiento de las infecciones bacterianas agudas de la piel y las estructuras cutáneas causadas por bacterias grampositivas, entre ellas SARM.

Aminoglucósidos

Entre los aminoglucósidos se incluyen la estreptomicina, la kanamicina, la gentamicina, la tobramicina, la netilmicina y la amikacina. Los más usados en pediatría son la **gentamicina** y la **tobramicina**. Ejercen su mecanismo de acción a través de la inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas. Aunque se usan habitualmente para tratar infecciones por gramnegativos, son fármacos de amplio espectro y tienen actividad contra *S. aureus* y actividad sinérgica contra EGB, *L. monocytogenes*, estreptococos del grupo viridans, corinebacteria JK, *Pseudomonas*, *Staphylococcus epidermidis* y *Enterococcus* cuando se administran junto a β-lactámicos. El empleo de estos fármacos ha disminuido con el desarrollo de otras alternativas terapéuticas, pero aún desempeñan un papel importante en pediatría en el manejo de la sepsis neonatal, de las ITU, de la sepsis bacteriana por gramnegativos y de las infecciones intraabdominales complicadas, en las infecciones en pacientes con fibrosis quística (incluyendo las formas parenterales y en aerosol), y en oncología en el tratamiento de la neutropenia febril. Los aminoglucósidos, en particular la estreptomicina, son también importantes en el tratamiento de la infección por *Francisella tularensis*, *Mycobacterium tuberculosis* e infecciones por micobacterias atípicas. Estos

fármacos pueden provocar nefrotoxicidad y ototoxicidad (coclear y/o vestibular), por lo que en los tratamientos a largo plazo deben controlarse los niveles séricos y las funciones renal y auditiva.

La toxicidad de los aminoglucósidos puede reducirse utilizando regímenes de una sola dosis diaria basados en la monitorización de los niveles plasmáticos. La hipopotasemia, la depleción de volumen, la hipomagnesemia y otros nefrotóxicos pueden aumentar la toxicidad renal de los aminoglucósidos. Una complicación rara es el **bloqueo neuromuscular**, que puede producirse en presencia de otros agentes bloqueantes neuromusculares y en el botulismo infantil.

Tetraciclinas

Las tetraciclinas (hidrocloruro de tetraciclina, doxiciclina, minociclina) son bacteriostáticos y ejercen su actividad uniéndose a la subunidad 30S del ribosoma, inhibiendo la transducción proteica. Estos fármacos tienen un espectro amplio de actividad contra grampositivos y gramnegativos, rickettsias y algunos parásitos. Su biodisponibilidad oral facilita su administración por esta vía en muchas infecciones, como la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la anaplasmosis, la ehrlichiosis, la enfermedad de Lyme y el paludismo. Las tetraciclinas se deben prescribir con mucha precaución en niños de <9 años de edad porque pueden teñir los dientes y causar hipoplasia del esmalte y crecimiento óseo alterado en este grupo de edad.

La **tigeciclina**, un derivado semisintético de la minociclina, es un fármaco de uso parenteral perteneciente a una nueva clase de antibióticos (**glicicilciclinas**) y ha sido autorizada en Estados Unidos. Tiene un espectro de actividad (bacteriostática) más amplio que las tetraciclinas tradicionales, pero sigue teniendo el perfil de efectos secundarios de las tetraciclinas. La tigeciclina es activa frente a patógenos grampositivos y gramnegativos resistentes a tetraciclina, como SARM y posiblemente ERV, pero no frente a *Pseudomonas*. Se han realizado estudios de fase 3 con un nuevo derivado de tetraciclina, la **eravaciclina** (una fluorociclina), aunque todavía no está autorizado su uso.

Las complicaciones de las tetraciclinas comprenden eosinofilia, leucopenia y trombocitopenia (tetraciclina), seudotumor cerebral, anorexia, náuseas y vómitos, sobreinfección candidiásica, hepatitis, fotosensibilidad y reacción de hipersensibilidad (urticaria, reagudización asmática, edema facial, dermatitis), así como el síndrome tipo lupus eritematoso (minociclina). La FDA ha publicado un aviso de recuadro negro en relación con la tigeciclina en 2013 a tenor de un metaanálisis de 10 estudios que mostró una mayor mortalidad en los pacientes que recibieron este fármaco.

Se ha identificado un efecto secundario saludable de la **demeclicina**: en ocasiones se utiliza como tratamiento extraoficial de la hipotremia resultante del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Sulfamidas

La trimetoprima y las sulfamidas son fármacos bacteriostáticos que inhiben la síntesis del folato bacteriano, impidiendo la síntesis tanto de ácidos nucleicos como de proteínas. Las sulfamidas interfieren en la síntesis del ácido dihidropteroico desde el ácido paraaminobenzoico, mientras que la trimetoprima actúa en otra localización más adelante en la cadena, interfiriendo en la síntesis del ácido tetrahidrofólico desde el ácido dihidrófólico. Las sulfamidas están disponibles en formulación parenteral y oral. Aunque se han desarrollado muchos antibióticos de esta clase, pocos están disponibles para uso pediátrico. El fármaco más importante es la combinación de **trimetoprima-sulfametoxzazol** (TMP-SMX), usado frecuentemente en las ITU. También es un fármaco que se prescribe comúnmente para infecciones estafilocócicas de la piel y los tejidos blandos, ya que este antibiótico retiene actividad frente a SARM. También desempeña un papel único en los pacientes inmunodeprimidos, como profiláctico y terapéutico en la infección por *Pneumocystis jirovecii*. Otras sulfamidas de uso frecuente son el **sulfisoxazol**, útil en el tratamiento de las ITU, y la **sulfadiazina**, que es el fármaco de elección en el tratamiento de la toxoplasmosis.

Macrólidos

Los antibióticos macrólidos más utilizados en pediatría son **eritromicina**, **claritromicina** y **azitromicina**. Esta clase de antimicrobianos ejerce su efecto antibiótico al unirse a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano y bloquear la elongación del polipéptido bacteriano. La claritromicina es metabolizada a 14-hidroxi-claritromicina y, lo que es interesante, este metabolito tiene también una potente actividad antimicrobiana. El espectro de actividad comprende muchas bacterias grampositivas. Por desgracia, está bastante generalizada la resistencia a estos agentes entre *S. aureus*

y estreptococos del grupo A, lo que limita la utilidad de los macrólidos para muchas infecciones de la piel y los tejidos blandos y para la faringitis estreptocócica. La azitromicina y la claritromicina han demostrado ser eficaces en la otitis media. Todos los macrólidos desempeñan un papel importante en el tratamiento de las infecciones respiratorias pediátricas, incluyendo la neumonía atípica por *M. pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* y *Legionella pneumophila*, así como las infecciones causadas por *Bordetella pertussis*.

La **telitromicina** es un antibiótico cetólido derivado de la eritromicina. Fue aprobada inicialmente por la FDA para el tratamiento en adultos de la neumonía adquirida de leve a moderada, las reagudizaciones de la bronquitis crónica y la sinusitis aguda, y mantiene buena actividad contra los agentes causantes de estas infecciones (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *L. pneumophila* en las neumonías adquiridas en la comunidad; *M. catarrhalis* y *H. influenzae* en las sinusitis). Informes de insuficiencia hepática y miastenia grave por la telitromicina en particular han movido a la retirada del fármaco del mercado. La **soltromicina** es un fluorocetólido relacionado de siguiente generación, administrado por v.o. e i.v., que está en la fase 3 del desarrollo clínico para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad.

Las interacciones medicamentosas son frecuentes con eritromicina y menos habituales con claritromicina. Estos agentes pueden inhibir el sistema enzimático CYP 3A4, aumentando los niveles de fármacos como el astemizol, la cisaprida, las estatinas, el pimozide y la teofilina. El itraconazol puede aumentar los niveles de los macrólidos, mientras que la rifampicina, la carbamazepina y la fenitoína pueden disminuirlos. Hay pocas interacciones con la azitromicina. Puede desarrollarse resistencia cruzada entre un macrólido y el subsiguiente uso de clindamicina.

Lincosamidas

El prototipo de fármaco de esta clase es la **clindamicina**, que actúa en el ribosoma bacteriano para ejercer su efecto antimicrobiano. La subunidad 50S del ribosoma bacteriano es la diana molecular de este agente. Su espectro de actividad abarca grampositivos aerobios y anaerobios. No tiene actividad significativa frente a gramnegativos. En la actualidad desempeña un papel importante en el tratamiento de las infecciones por SARM. Debido a su gran penetración en los fluidos corporales (excepto en el SNC), en los tejidos y en el hueso, se puede emplear en las infecciones graves por SARM. También es útil, generalmente en combinación con un β-lactámico, en las infecciones invasoras por estreptococos del grupo A y en muchas infecciones por anaerobios. Existe una forma de **resistencia a clindamicina inducible** presente en algunas cepas de SARM; por ello, se debe consultar al laboratorio de microbiología antes de tratar infecciones graves por SARM con clindamicina. La colitis seudomembranosa, una complicación frecuente en adultos, apenas se presenta en niños. La clindamicina desempeña también un papel importante en el tratamiento del paludismo y la babesiosis (cuando se administra junto con quinina), la neumonía por *P. jirovecii* (cuando se administra junto con primaquina) y la toxoplasmosis.

Quinolonas

Las **fluoroquinolonas** (ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, gemifloxacino, besifloxacino [suspensión oftálmica] y delafloxacino) son antibióticos que inhiben la replicación del ADN bacteriano mediante la unión a la topoisomerasa del patógeno diana, inhibiendo la enzima ADN girasa. Esta clase farmacológica tiene un espectro de actividad amplio frente a grampositivos y gramnegativos. Algunas fluoroquinolonas muestran actividad frente a *S. pneumoniae* resistente a penicilina y SARM. Estos fármacos muestran de manera uniforme una actividad excelente frente a gramnegativos, incluidas las Enterobacteriaceae y patógenos respiratorios como *M. catarrhalis* y *H. influenzae*. También son muy activas frente a los patógenos asociados a neumonía atípica, especialmente *M. pneumoniae* y *L. pneumophila*.

Aunque no están aprobados para uso pediátrico, hay bastante evidencia científica que apoya su seguridad, eficacia y tolerancia en general en una gran variedad de infecciones bacterianas en niños. Las quinolonas parenterales son adecuadas en el paciente crítico con infección por gramnegativos. El empleo de quinolonas orales en pacientes estables ambulatorios puede ser también razonable en el caso de infecciones que, de otra forma, requerirían antibioterapia parenteral (p. ej., infecciones de tejidos blandos por *P. aeruginosa*, como la osteocondritis) o en determinadas infecciones genitourinarias. Sin embargo, estos fármacos deben reservarse para situaciones en las que no existe otra alternativa por v.o. En 2013, la FDA cambió los avisos de advertencia de las fluoroquinolonas para describir mejor el riesgo asociado de neuropatía periférica permanente.

Entre otros riesgos figuran tendinitis, arritmias y desprendimiento de retina. Además, en contextos en los que se han empleado con frecuencia (p. ej., fiebre tifoidea e infección gonocócica), se ha demostrado que los microorganismos pueden desarrollar resistencia con rapidez. La FDA ha desaconsejado el uso de quinolonas en infecciones no complicadas, como sinusitis y bronquitis. Así pues, el empleo de fluoroquinolonas en la práctica pediátrica debe aún plantearse con precaución vigilante y se recomienda consultar con un experto.

Estreptograminas y oxazolidinonas

La emergencia de microorganismos grampositivos muy resistentes, en particular ERV, ha forzado el desarrollo de nuevas clases de antibióticos. Una de estas clases son las estreptograminas. El fármaco actualmente aprobado en esta clase es la **dalfopristina-quinupristina** en formulación parenteral. Se ha aprobado para el tratamiento de las infecciones por SARM, estafilococos coagulasa-negativos, neumococos sensibles o resistentes a penicilina y *E. faecium* resistente a vancomicina, pero no para *E. faecalis*.

Otra clase farmacológica aprobada para tratar infecciones por gram-positivos resistentes son las oxazolidinonas. El prototipo es el **linezolid**, disponible en formulación oral y parenteral y aprobado para uso pediátrico. Su mecanismo de acción tiene lugar mediante la inhibición de la síntesis de proteínas ribosomales. Está indicado en infecciones por SARM, ERV, estafilococos coagulasa-negativos y neumococos resistentes a penicilina. Un fármaco relacionado, el **tedizolid fosfato**, ha sido autorizado también por la FDA para las infecciones bacterianas agudas de la piel y las estructuras cutáneas. Es más potente *in vitro* que el linezolid frente al SARM y se puede asociar a menos mielodepresión. Está disponible en formulaciones i.v. y v.o.

Existe poca información sobre el tratamiento de las infecciones del SNC con estreptograminas y oxazolidinonas, y ninguna de estas clases está aprobada para el uso en meningitis pediátrica. El linezolid puede causar anemia y trombocitopenia significativas y es un inhibidor de la monoaminoxidasa.

Daptomicina

La daptomicina es un miembro nuevo de la clase de lipopéptidos cíclicos. Su espectro de actividad abarca prácticamente todos los microorganismos grampositivos, incluyendo *E. faecalis* y *E. faecium* (también ERV) y *S. aureus* (también SARM). La estructura de la daptomicina es un péptido de 13 aminoácidos unido a una cola lipofílica de 10 carbonos, lo que resulta en un nuevo mecanismo de acción de disruptión de la membrana bacteriana mediante la formación de canales transmembrana. Estos canales provocan la salida de iones intracelulares, lo que da lugar a la despolarización de la membrana celular y la inhibición de la síntesis de macromoléculas. Una ventaja teórica de este fármaco en las infecciones graves es su actividad bactericida frente a SARM y *Enterococcus*. Se administra por vía i.v.; la experiencia en niños es limitada. Se ha descrito miopatía y elevaciones de la creatina fosfocinasa. Se ha publicado una advertencia de la FDA en la que el empleo de daptomicina se relaciona con algunos casos de neumonitis eosinofílica. La daptomicina se inactiva por tensioactivos y no debe utilizarse en el tratamiento de la neumonía.

Otros fármacos

El **metronidazol**, que actúa interrumpiendo la síntesis de ADN, mantiene un papel único en el tratamiento de las infecciones por anaerobios y tiene actividad antihelmíntica y antiparasitaria. En 2017 se aprobó un fármaco relacionado, el **benznidazol**, a través de la vía de aprobación acelerada de fármacos huérfanos de la FDA. Este antiprotozoario inhibe la síntesis del ADN, el ARN y las proteínas de *Trypanosoma cruzi* y está autorizado para el tratamiento de la enfermedad de Chagas en adultos y niños. La **rifampicina**, un antibiótico rifamicínico que inhibe la ARN polimerasa bacteriana, es clave en el tratamiento de la tuberculosis y también es importante en otras infecciones pediátricas, generalmente como segundo fármaco (sinérgico) en el caso de *S. aureus* o para eliminar la colonización nasofaringea por Hib y *N. meningitidis*. La **rifaxutina** es un fármaco relacionado que tiene una indicación no incluida en ficha técnica para el tratamiento de la tuberculosis, una indicación de fármaco huérfano en la enfermedad de Crohn, y una indicación para la prevención y el tratamiento de la enfermedad diseminada por el complejo de *Mycobacterium avium* en pacientes con infección por el VIH o inmunodeficiencia. La **rifaximina** es una rifamicina no absorbible que se ha utilizado como fármaco auxiliar en el tratamiento de pacientes con múltiples recurrencias de infección por *C. difficile*. La **fidaxomicina** es el primer miembro de una nueva clase de antibióticos macrocíclicos de espectro estrecho. Es un inhibidor de la ARN polimerasa con actividad contra la infección por *C. difficile*.

La crisis emergente en la resistencia a antimicrobianos ha necesitado igualmente del «redescubrimiento» de agentes antimicrobianos rara vez utilizados en la práctica clínica en las últimas décadas, como la **colistina** (colistimato de sodio), un miembro de la familia de antibióticos de las polimixinas (polimixina E). La estructura general de las polimixinas consta de un péptido cíclico con colas hidrófobas. Después de unirse al lipopolisacárido de la membrana externa de las bacterias gramnegativas, las polimixinas desestructuran las membranas externa e interna, lo que lleva a la muerte celular. La colistina es ampliamente activa frente a la familia Enterobacteriaceae, incluyendo también a *P. aeruginosa*. Es activa también frente a cepas productoras de BLEE y carbapenemasas. Las manifestaciones toxicológicas son principalmente renales y neurológicas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 4

Infecciones por bacterias grampositivas

Capítulo 208

Staphylococcus

James T. Gaensbauer y James K. Todd

Los estafilococos son bacterias aerobias grampositivas que crecen en parejas y racimos; son ubicuos como flora normal en los seres humanos y están presentes en los fómites y en el polvo. Son resistentes al calor y a la desecación y pueden encontrarse en ambientes no biológicos semanas o meses después de la contaminación. Las cepas se clasifican en *Staphylococcus aureus*, si son coagulasa-positivos, o en alguna de las múltiples especies de **estafilococos coagulasa-negativos** (p. ej., *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus haemolyticus*). *S. aureus* tiene muchos factores de virulencia que median en varias enfermedades graves, mientras que los estafilococos coagulasa-negativos no son tan patogénicos, a menos que existan cuerpos extraños intracorporales (p. ej., catéter intravascular). Las cepas de *S. aureus* resistentes a los antibióticos β-lactámicos, comúnmente denominadas ***S. aureus* resistentes a la meticilina** (SARM), se han convertido en un problema importante en la comunidad y en el contexto hospitalario.

208.1 *Staphylococcus aureus*

James T. Gaensbauer y James K. Todd

Staphylococcus aureus es la causa más frecuente de infección piógena de la piel y los tejidos blandos. La **bacteriemia** (primaria o secundaria) es frecuente y puede asociarse con (o desembocar en) osteomielitis, artritis piógena, piomiositis, abscesos profundos, neumonía, empiema, endocarditis, pericarditis y, rara vez, meningitis. Las **enfermedades mediadas por toxinas**, incluidas la intoxicación alimentaria, la escarlataina estafilocócica, el síndrome de la piel escalada y el síndrome del shock tóxico (SST), están causadas por algunas cepas de *S. aureus*.

ETIOLOGÍA

Las cepas de *S. aureus* pueden ser identificadas y caracterizadas por los factores de virulencia que producen. Estos factores tienden a desempeñar uno o más de cuatro papeles patogénicos en las enfermedades humanas: *S. aureus* protege al microorganismo de las defensas del huésped, localiza la infección, causa daño tisular local y afecta a sitios no infectados a través de la elaboración de toxina.

La mayoría de las cepas de *S. aureus* poseen factores de protección contra las defensas del huésped. Muchos estafilococos producen una cápsula polisacárida laxa, o **biopelícula**, que puede interferir en la opsonofagocitosis. La producción del factor de agregación y **coagulasa** diferencia *S. aureus* de los estafilococos coagulasa-negativos. El **factor de agregación** interactúa con el fibrinógeno y origina grandes agregados de microorganismos, que interfieren en la fagocitosis. La coagulasa produce la coagulación del plasma al interactuar con el fibrinógeno; esto puede desempeñar un papel importante en la formación de abscesos. La **proteína A** se localiza en la capa más externa de la pared celular y puede absorber las inmunoglobulinas del suero, impidiendo la actuación de los anticuerpos antibacterianos como opsoninas y, por tanto, inhibiendo la fagocitosis. La enzima **catalasa** inactiva el peróxido de hidrógeno y promueve la supervivencia intracelular.

Muchas cepas de *S. aureus* producen sustancias que provocan destrucción tisular local. Se han identificado algunas **hemolisinas** inmunológicamente distintas que actúan sobre las membranas celulares y producen necrosis tisular (α -toxina, β -hemolisina, δ -hemolisina). Se ha prestado mucha atención a la **leucocidina de Panton-Valentine**, una proteína que *S. aureus* combina con fosfolípido de la membrana celular del leucocito, lo que produce una mayor permeabilidad y la muerte celular en último término. Las cepas de *S. aureus* productoras de la leucocidina de Panton-Valentine se asocian con enfermedad cutánea, neumonía y osteomielitis más graves e invasivas. Muchas de las cepas de *S. aureus* liberan una o varias exotoxinas. Las **exfoliatinas A y B** son dos proteínas serológicamente distintas que producen manifestaciones dermatológicas generalizadas (p. ej., síndrome de la piel escaldada, escarlatina estafilocócica) o localizadas (p. ej., impétigo ampolloso) (v. cap. 685).

S. aureus puede producir más de 20 enterotoxinas (tipos A-V). La ingesta de enterotoxina preformada, sobre todo los tipos A o B, puede provocar **intoxicación alimentaria**, que da lugar a vómitos y diarrea y, en algunos casos, hipotensión profunda.

La **toxina del síndrome del shock tóxico 1 (TSST-1)** se asocia con el **síndrome del shock tóxico (SST)** relacionado con la menstruación y la infección estafilocócica focal (v. cap. 208.2). La TSST-1 es un superantígeno que induce la producción de interleucina (IL)-1 y de factor de necrosis tumoral (TNF), y provoca hipotensión, fiebre y afectación multisistémica. Infecciones focales asociadas con las enterotoxinas A y B también pueden asociarse con el SST no menstrual.

S. aureus posee también factores intrínsecos que pueden contribuir a la patogenia, como proteínas que promueven la adherencia al fibrinógeno, la fibronectina, el colágeno y otras proteínas humanas. También es de importancia crítica la expresión de las proteínas que median en la resistencia a los antibióticos. Aunque históricamente sensibles a la penicilina, los aislados de *S. aureus*, en la actualidad, producen de modo casi universal **penicilinasa**, o **β -lactamasa**, que inactiva muchas β -lactamasas a nivel molecular y supone el principal mecanismo de resistencia contra antibióticos de tipo penicilina y cefalosporina. Por ello, el tratamiento de la infección por *S. aureus* con antibióticos β -lactámicos requiere un anillo β -lactámico resistente a la penicilinasa o una combinación con un inhibidor β -lactámico. La producción de **proteínas de unión a la penicilina (PBP)** alteradas en la pared celular bacteriana media en la resistencia a los antibióticos resistentes a penicilinasa; una **PBP-2A alterada**, codificada por el gen *MECA*, es responsable de la resistencia a la meticilina y la cefalosporina de los aislados de SARM.

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente un 20-40% de los individuos normales portan al menos una cepa de *S. aureus* en las fosas nasales en cualquier momento, y esta colonización intermitente se produce hasta en el 70% de los individuos. Los microorganismos pueden ser transmitidos de las fosas nasales a la piel, donde la colonización es más transitoria. También pueden observarse en las zonas umbilical, vaginal y perianal de forma persistente. Muchos neonatos son colonizados en la primera semana de vida, generalmente por una cepa materna. Las tasas de colonización por SARM en la población general pediátrica suelen ser menores del 2%, pero pueden ser mayores en algunas localizaciones y en niños con exposición significativa al sistema sanitario y con enfermedades crónicas.

La exposición a *S. aureus* se produce generalmente por autoinoculación o contacto directo con las manos de otros individuos colonizados. Los portadores nasales intensamente colonizados (con frecuencia agravados por una infección viral del tracto respiratorio superior) son diseminadores eficaces. La diseminación por fómites es rara, aunque un brote producido en un equipo universitario de fútbol fue atribuido al hecho de compartir toallas. Se ha demostrado que las normas de control

de la infección en los centros sanitarios, sobre todo las que hacen hincapié en una buena higiene de manos, disminuyen las tasas de infección estafilocócica nosocomial.

Fuera del contexto hospitalario se han descrito brotes de enfermedad estafilocócica, en particular enfermedad debida a cepas resistentes a meticilina, en deportistas, militares, niños pequeños, veterinarios, consumidores de drogas e internos de centros correccionales. Se observa una mayor frecuencia de la enfermedad en los contactos de un individuo colonizado o infectado por SARM. Las infecciones cutáneas producidas por *S. aureus* son considerablemente más prevalentes en personas que viven en circunstancias socioeconómicas bajas y, sobre todo, en los que viven en climas tropicales.

La carga de la enfermedad estafilocócica es significativa. Es muy importante el papel de *S. aureus*, incluido el SARM, en las **infecciones contrádidas en hospitales**, incluidas las infecciones del torrente circulatorio, la infección de los sitios quirúrgicos y la neumonía asociada a respirador. *S. aureus* es una causa significativa de morbilidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Se estima que las infecciones estafilocócicas adquiridas en la comunidad dan lugar a 14 millones de visitas médicas ambulatorias anualmente. En 2005, unas 478.000 hospitalizaciones se asociaron con infección por *S. aureus* en EE.UU., y más de la mitad de ellas estuvieron causadas por SARM. Estudios recientes muestran una reducción de las tasas de infección invasiva por SARM en adultos, pero, en cambio, se ha observado una tendencia opuesta en pacientes pediátricos en EE.UU. en 2013.

PATOGENIA

Excepto en el caso de intoxicación alimentaria como consecuencia de la ingesta de enterotoxinas preformadas, lo típico es que la enfermedad asociada con *S. aureus* comience con colonización, como se ha descrito previamente. Las posteriores manifestaciones de la enfermedad en los individuos susceptibles son consecuencia directa de la invasión tisular o de la lesión causada por diversas toxinas y enzimas producidas por el microorganismo (fig. 208.1).

El factor de riesgo más significativo para el desarrollo de infección es la **desestructuración de la piel intacta**, que incluye brechas por heridas, afecciones de la piel como el ecema, epidermólisis ampollosa o quemaduras, derivaciones ventriculoperitoneales y catéteres intravasculares o intratecales permanentes. Otros factores de riesgo son el tratamiento con corticoides, la malnutrición y la azoemia. El tratamiento antibiótico con un fármaco al que *S. aureus* sea resistente favorece la colonización y el desarrollo de la infección. Las infecciones virales del tracto respiratorio, especialmente por el virus de la gripe, pueden predisponer a infección bacteriana secundaria por estafilococos en ciertos individuos.

Los defectos congénitos en la quimiotaxis (síndrome de Job, síndrome de Chédiak-Higashi y síndrome de Wiskott-Aldrich) y los defectos en la fagocitosis y la lisis bacteriana (neutropenia, enfermedad granulomatosa crónica) aumentan el riesgo de infección estafilocócica. Los pacientes con infección por VIH tienen neutrófilos con disminución de la capacidad para destruir a *S. aureus* *in vitro*. Se deben estudiar los posibles defectos inmunitarios en los pacientes con infecciones recurrentes, especialmente los

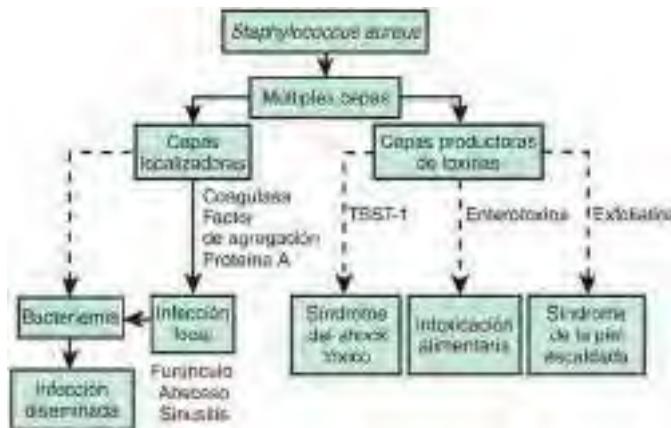


Fig. 208.1 Relación entre los factores virulentos y las enfermedades asociadas con *Staphylococcus aureus*. TSST-1, toxina del síndrome del shock tóxico 1.

que implican disfunción neutrófila. El aclaramiento deficiente de la mucosa en los niños con fibrosis quística también puede dar lugar con frecuencia a la colonización por estafilococo e inflamación persistente.

Los lactantes pueden adquirir inmunidad humoral tipo-específica a los estafilococos por vía transplacentaria. Los niños de mayor edad y los adultos producen anticuerpos frente a los estafilococos como consecuencia de la colonización o de infecciones menores. Parece que los anticuerpos frente a diversas toxinas de *S. aureus* protegen frente a estas enfermedades mediadas por toxinas específicas, pero la inmunidad humoral no necesariamente protege frente a la infección por *S. aureus* focal o diseminada por los mismos microorganismos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y los síntomas varían según la localización de la infección, que puede afectar a cualquier tejido, aunque con mayor frecuencia se sitúa en la piel. Los distintos grados de enfermedad son resultado, en general, de la supuración local, de la diseminación sistémica con infección metastásica o de los efectos sistémicos de la producción de toxinas.

Recién nacidos

S. aureus es una causa importante de infección neonatal (v. cap. 129).

Piel

S. aureus es una causa importante de infección cutánea **piógena**, como impétigo contagioso, ectima, impétigo ampolloso, foliculitis, hidradenitis, furúnculos, ántrax (múltiples furúnculos que confluyen) y paroniquia. Las formas **toxigénicas** con manifestación cutánea son el síndrome de la piel escalada estafilocócico y la escarlataña estafilocócica. La infección puede causar también sobreinfección de otra enfermedad cutánea no infecciosa (p. ej., ecema o picaduras de insectos). Los abscesos recurrentes cutáneos y de tejidos blandos se han observado en SARM asociado a la comunidad y afectan con frecuencia a las extremidades inferiores y las nalgas. *S. aureus* es también una causa importante de infecciones de heridas traumáticas y quirúrgicas y puede producir afectación de los tejidos blandos profundos, como celulitis y, rara vez, fascitis necrosante.

Tracto respiratorio

Las infecciones del tracto respiratorio superior (otitis media, sinusitis) causadas por *S. aureus* son raras si se considera la frecuencia con que esta área se coloniza. La sinusitis por *S. aureus* es bastante habitual en los niños con fibrosis quística o con defectos en la función leucocitaria, y puede ser el único foco de infección en algunos niños con SST. La **parotitis** supurativa es una infección rara, pero *S. aureus* suele ser su causa. La **traqueítis** membranosa que complica el crup viral puede ser el resultado de infección por *S. aureus*, pero también por otros microorganismos. Los pacientes suelen tener fiebre alta, leucocitosis y evidencia de obstrucción de la vía respiratoria superior. La laringoscopia o la broncoscopia directas muestran una epiglottis normal con estrechamiento subglótico, así como secreciones purulentas y densas en la tráquea. El tratamiento consiste en antibióticos y cuidado de la vía respiratoria.

La **neumonía** (v. cap. 428) debida a *S. aureus* puede ser primaria o secundaria a una infección viral como la gripe. La neumonía hematógena puede ser secundaria a émbolos sépticos desde una endocarditis derecha o tromboflebitis séptica, con o sin presencia de dispositivos intravasculares. La neumonía por inhalación se debe a alteraciones en el aclaramiento mucociliar, disfunción leucocitaria o adhesión bacteriana iniciada por una infección viral. Síntomas y signos comunes son fiebre alta, dolor abdominal, taquipnea, disnea y bronconeumonía localizada o difusa o afectación lobar. *S. aureus* suele producir una **neumonitis necrosante** que, con frecuencia, se asocia con un desarrollo temprano de empiema, neumatoceles, pionemotórax y fistulas broncopleurales. La infección pulmonar crónica por *S. aureus* contribuye a la disfunción pulmonar progresiva en los niños con fibrosis quística (v. cap. 432).

Septicemia

La bacteriemia y la septicemia por *S. aureus* pueden ser primarias o estar asociadas a cualquier infección localizada. El inicio puede ser agudo, con náuseas, vómitos, mialgias, fiebre y escalofríos. Los microorganismos se localizan en cualquier lugar (normalmente un foco único oculto), pero especialmente se encuentran en el pulmón, las válvulas cardíacas, las articulaciones, los huesos, los músculos y los abscesos de tejidos profundos.

En algunos casos, en especial en los hombres adolescentes, se produce enfermedad diseminada por *S. aureus*, caracterizada por fiebre, bacteriemia persistente a pesar de los antibióticos y afectación focal de dos o más tejidos

separados (p. ej., piel, hueso, articulación, riñón, pulmón, hígado, corazón). Estos pacientes suelen tener nidos endovasculares de infección, como las tromboflebitis venosas infectadas.

Músculo

Los abscesos estafilocócicos musculares localizados en ocasiones sin septicemia se han venido llamando **piomiositis**. Esta enfermedad se describe con más frecuencia en las áreas tropicales y se denomina piomiositis tropical, pero también ocurre en EE.UU. en niños sanos. En un 30-40% de los casos hay abscesos múltiples. Los antecedentes pueden incluir un traumatismo previo en el lugar del absceso. El drenaje quirúrgico y el tratamiento antibiótico adecuado son esenciales.

Huesos y articulaciones

S. aureus es la causa más frecuente de osteomielitis y de artritis supurativa en los niños (v. . 704 y 705).

Sistema nervioso central

La meningitis por *S. aureus* es rara; se asocia con traumatismo craneal penetrante y con procedimientos neuroquirúrgicos (p. ej., craneotomía, colocación de derivación de líquido cefalorraquídeo [LCR]) y, menos frecuentemente, con endocarditis, focos paramenígeos (p. ej., abscesos epidurales o cerebrales), sinusitis complicada, diabetes mellitus o neoplasias. Los resultados del LCR en la meningitis por *S. aureus* son indistinguibles de los de otras causas bacterianas de meningitis (v. cap. 621.1).

Corazón

S. aureus es una causa frecuente de endocarditis aguda en válvulas nativas y da lugar a tasas elevadas de morbilidad. Puede complicarse con perforación valvular, abscesos miocárdicos, insuficiencia cardiaca, alteraciones de la conducción, hemopericardio agudo, pericarditis purulenta y muerte súbita (v. cap. 464).

Riñón

S. aureus es una causa frecuente de abscesos renales y perirrenales, generalmente de origen hematogénico. La infección urinaria (pielonefritis y cistitis) por *S. aureus* es poco frecuente (v. cap. 553).

Síndrome del shock tóxico

S. aureus es la principal causa de SST, que debe sospecharse en cualquier persona con fiebre, shock y/o erupción de tipo escarlatiniforme (v. cap. 208.2).

Tracto intestinal

La enterocolitis estafilocócica rara vez sigue al sobrecimiento por *S. aureus* de la flora normal intestinal, que puede originarse tras el uso de antibióticos de amplio espectro por vía oral. La diarrea presenta sangre y moco. La peritonitis asociada con *S. aureus* en los pacientes en diálisis peritoneal a largo plazo suele afectar al túnel del catéter.

La **intoxicación alimentaria** puede deberse a la ingesta de enterotoxinas preformadas producidas por estafilococos en alimentos contaminados (v. cap. 366). El origen de la contaminación son, con frecuencia, los manipuladores de alimentos colonizados o infectados. Aproximadamente 2-7 horas tras la ingesta de la toxina aparecen vómitos súbitos e intensos. Puede presentarse una diarrea acuosa, pero no hay fiebre o es poco elevada. Los síntomas rara vez persisten más de 12-24 horas. En raras ocasiones se produce shock y muerte.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por *S. aureus* depende del aislamiento del microorganismo en cultivos de muestras de lugares no permisivos, como los aspirados de celulitis, las cavidades de los abscesos, la sangre, los aspirados de hueso o articulación, u otros sitios de infección. Los cultivos por torunda de las superficies no son de utilidad, ya que pueden reflejar contaminación de la superficie en vez de una causa verdadera de infección. Las muestras de tejidos o aspirados de líquidos en una jeringa proporcionan el mejor material para cultivo. En el caso de lesiones celulíticas, se puede realizar el cultivo empleando un aspirado por aguja a partir del área más inflamada, tras una limpieza exhaustiva de la piel, inoculado directamente en un frasco de hemocultivo; es menos eficaz el empleo de solución salina inyectada y apuntando al borde de avance. El aislamiento en la nariz o en la piel no implica necesariamente causalidad, ya que suelen ser lugares colonizados con frecuencia. Debido al incremento en la prevalencia de SARM, el aumento en la gravedad de las infecciones por *S. aureus* y el hecho de que la bacteriemia no se presenta de forma generalizada, incluso

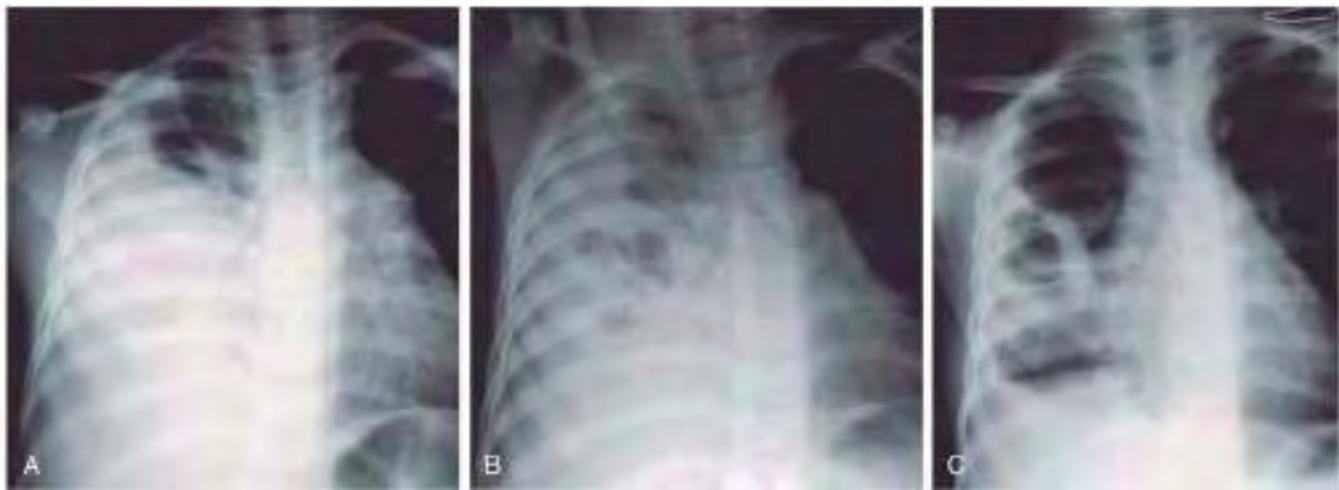


Fig. 208.2 Formación de neumatocele. **A**, Niño de 5 años con neumonía por *S. aureus* que mostró inicialmente consolidación de las zonas derecha media e inferior. **B**, Siete días después se observan múltiples zonas translúcidas al desarrollarse los neumatoceles. **C**, Dos semanas después, la resolución radiológica es evidente, con un neumatocele de pared gruesa persistente en la zona derecha media asociado a un engrosamiento pleural residual significativo. (De Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO: Caffey's pediatric diagnostic imaging, ed 10, Philadelphia, 2004, Mosby, pp 1003-1004.)

en las infecciones graves por *S. aureus*, es importante obtener un cultivo de cualquier foco potencial de la infección, así como un hemocultivo antes de comenzar el tratamiento antibiótico. Los microorganismos pueden crecer en medios de cultivo líquidos y sólidos. Tras el aislamiento, la identificación se realiza a partir de la tinción de Gram y de la reactividad a la coagulasa, el factor agregante y la proteína A. Cada vez se utilizan más las técnicas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa, para completar los métodos de cultivo tradicional. Los sistemas automatizados de PCR permiten la identificación rápida de especies a partir de hemocultivos positivos e identifican simultáneamente los patrones genéticos asociados a la resistencia a la meticilina, como la expresión del gen *MECA* producido por SARM. La determinación por PCR de la colonización nasal por SARM en el momento del ingreso en hospitales o unidades de cuidados intensivos puede ayudar en los procedimientos de control de infecciones e identifica pacientes con riesgo alto de infección.

El diagnóstico de intoxicación alimentaria por *S. aureus* suele establecerse a partir de los datos epidemiológicos y clínicos. En los alimentos en los que se sospeche contaminación, es necesario realizar un cultivo y puede realizarse una prueba para enterotoxina.

Diagnóstico diferencial

Muchas de las entidades clínicas comentadas previamente pueden estar causadas también por otros patógenos bacterianos, y es particularmente importante la consideración del diagnóstico diferencial cuando se realizan elecciones de antibióticos utilizados empíricamente antes de la identificación definitiva del patógeno causal. Las lesiones cutáneas debidas a *S. aureus* y las causadas por los estreptococos del grupo A pueden ser indistinguibles, aunque las primeras suelen expandirse lentamente, mientras que las segundas son proclives a extenderse más rápidamente y pueden ser muy agresivas. Las lesiones fluctuantes de la piel y los tejidos blandos pueden deberse a muchos microorganismos, como *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterias atípicas, *Bartonella henselae* (enfermedad por arañazo de gato), *Francisella tularensis* y varios hongos. La neumonía por *S. aureus* se sospecha con frecuencia en niños con impresión clínica de gravedad o después de un fracaso en la evolución clínica con tratamiento estándar que no cubre *Staphylococcus*, o bien a partir de las radiografías de tórax que revelan neumatoceles, pionemotórax o absceso pulmonar (fig. 208.2). Otras causas de neumonías cavitarias son *Klebsiella pneumoniae* y *M. tuberculosis*. En las infecciones óseas y articulares, el cultivo es el único modo fiable de diferenciar *S. aureus* de otras causas menos frecuentes, incluidos los estreptococos del grupo A y, en los niños pequeños, *Kingella kingae*.

TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico por sí solo rara vez es eficaz en los pacientes con abscesos no drenados o con cuerpos extraños infectados. Las colecciones loculadas de material purulento deben tratarse con incisión y

drenaje. Se deben retirar los cuerpos extraños si es posible. El tratamiento debería iniciarse siempre con un antibiótico acorde con los patrones de sensibilidad estafilocócica locales y la gravedad de la infección. En la mayoría de los pacientes con infección grave por *S. aureus* se recomienda tratamiento intravenoso (i.v.) hasta que el paciente permanezca afebril y hayan desaparecido los signos de infección. Se continúa con tratamiento oral durante un tiempo, especialmente en pacientes con infección crónica o defectos inmunitarios. Las infecciones graves por *S. aureus*, con o sin abscesos, tienden a persistir y recurrir, por lo que se requiere un tratamiento prolongado.

El tratamiento de la osteomielitis (v. cap. 704), la meningitis (v. cap. 621.1) y la endocarditis (v. cap. 464) por *S. aureus* se comenta en los respectivos capítulos sobre estos diagnósticos.

El tratamiento inicial de las infecciones graves producidas probablemente por *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM) debe incluir una penicilina semisintética (p. ej., nafcilina) o una cefalosporina de primera generación (p. ej., cefazolina). La penicilina y la ampicilina no son apropiadas, porque más del 90% de todos los estafilococos aislados, con independencia del origen, son resistentes a estos agentes. Añadir un inhibidor de β-lactamas (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam) a una penicilina confiere también actividad antiestafilocócica, pero no tiene efecto sobre SARM. El espectro de estos agentes (que incluye bacterias gramnegativas) puede ser una ventaja cuando se requiere una cobertura empírica amplia, pero cuando se identifique *S. aureus* se debe seleccionar una cobertura más estrecha. *Las penicilinas antiestafilocócicas y la mayoría de las cefalosporinas no proporcionan actividad frente a SARM.*

Para el tratamiento inicial de los individuos alérgicos a penicilina y de los que se tenga sospecha de infecciones graves causadas por SARM, el antibiótico de elección es la **vancomicina**. Se deben monitorizar los niveles séricos de vancomicina, con unas concentraciones séricas valle de 10-20 µg/ml, dependiendo de la localización y la gravedad de la infección. Se han identificado, en raras ocasiones, cepas de *S. aureus* con sensibilidad intermedia o con resistencia a la vancomicina, en general en pacientes que están siendo tratados con vancomicina. En pacientes en estado crítico en los que se sospecha una infección por *S. aureus* se puede empezar tratamiento empírico con vancomicina junto a nafcilina hasta que se disponga de resultados de cultivo. *El tratamiento inicial con clindamicina por vía i.v., seguido de una transición a clindamicina oral, ha sido eficaz en la infección de huesos, articulaciones y tejidos blandos, pero no todas las cepas de SASM o SARM son sensibles a la clindamicina.* La resistencia inducible a clindamicina en aislados descritos inicialmente como sensibles ha de descartarse mediante la prueba D o métodos moleculares. La clindamicina es bacteriostática y no debe utilizarse para tratar endocarditis, bacteriemia persistente o infección del SNC por *S. aureus*. Dado que el mecanismo de acción de la clindamicina implica la inhibición de la síntesis proteica, muchos expertos utilizan clindamicina para tratar las enfermedades

mediadas por toxinas de *S. aureus* (p. ej., SST) para inhibir la producción de toxinas.

Aunque los carbapenémicos de amplio espectro (meropenem, ertapenem, imipenem) tienen actividad contra SASM, no son activos frente a SARM. Como resultado, rara vez se usan los carbapenémicos para el tratamiento empírico de una infección estafilocócica y su espectro es demasiado amplio para usarlos cuando se identifica SASM como causante de la infección. Las quinolonas tienen una actividad impredecible frente a SASM y ninguna frente a SARM. Los antibióticos linezolid y daptomicina son útiles en el tratamiento de infecciones graves por *S. aureus*, en particular las causadas por SARM cuando el tratamiento con vancomicina no es eficaz o no se tolera (tabla 208.1). Han surgido una serie de nuevos antibióticos antiestafilocócicos para los casos de adultos con infección por SASM y SARM resistente o refractaria, que pueden emplearse en pediatría, en algunos pacientes y bajo la orientación de un especialista en enfermedades infecciosas. Estos antibióticos son la **ceftarolina**, una cefalosporina antiestafilocócica de amplio espectro; y la **oritavancina** y la **dalbavancina**, lipoglucopéptidos estructuralmente relacionados con la vancomicina, con vidas medias muy largas y amplia actividad frente a grampositivos. Puede añadirse **rifampicina** o **gentamicina** a un β-lactámico, o vancomicina para sinergia en infecciones graves como endocarditis, sobre todo cuando está afectado el material de la válvula protésica.

En muchas infecciones se puede realizar el paso a antimicrobianos orales para completar el ciclo de tratamiento después de un periodo inicial de tratamiento parenteral y la determinación de las sensibilidades antimicrobianas, o puede utilizarse el tratamiento oral como tratamiento inicial en infecciones graves. La **dicloxacilina** (50-100 mg/kg/24 horas v.o. divididos en cuatro tomas) y la **cefalexina** (25-100 mg/kg/24 horas v.o. divididos en tres o cuatro tomas) se absorben bien por vía oral y son eficaces frente a SASM. La **amoxicilina-ácido clavulánico** (40-80 mg de amoxicilina/kg/24 horas v.o. divididos en tres tomas) es también eficaz cuando se requiere un amplio espectro. La clindamicina (30-40 mg/kg/24 horas v.o. divididos en tres o cuatro tomas) se absorbe en alta proporción en el intestino y se emplea

para cubrir empíricamente la posibilidad de una infección tanto por SASM como por SARM, así como para tratar infecciones por SARM sensibles o en pacientes alérgicos a la penicilina/cefalosporinas infectados por SASM. El mal sabor de las formulaciones orales de clindamicina limita la adherencia al tratamiento en los niños. La **trimetoprima-sulfametoazol** (TMP-SMX) puede ser un antibiótico oral eficaz en el tratamiento de infecciones causadas por muchas cepas de SASM y SARM. El linezolid oral es una opción en los casos de SARM grave que han mejorado pero que requieren un tratamiento prolongado, cuando otras opciones no se toleran o son ineficaces según el patrón de resistencia. A pesar de la sensibilidad *in vitro* de *S. aureus* al ciprofloxacino y otros antibióticos quinolónicos, estos agentes no deben utilizarse en infecciones estafilocócicas graves, porque su empleo se asocia con un rápido desarrollo de resistencia.

La **duración** del tratamiento oral depende de la respuesta, que viene determinada por la respuesta clínica y, en algunos casos, por datos radiológicos y de laboratorio.

PRONÓSTICO

La septicemia por *S. aureus* no tratada tiene una elevada mortalidad, que se ha reducido de modo significativo con un tratamiento antibiótico adecuado. La neumonía por *S. aureus* puede ser fatal a cualquier edad, pero es más fácil que se asocie con una elevada morbilidad en los niños pequeños o en los pacientes cuyo tratamiento se ha retrasado. Varios factores dependientes del huésped pueden influir en el pronóstico, incluidos la nutrición, la competencia inmunológica y la presencia o ausencia de enfermedades debilitantes. En la mayoría de los casos con formación de abscesos es necesario el drenaje quirúrgico.

PREVENCIÓN

La infección por *S. aureus* se transmite principalmente por contacto directo. La medida más eficaz para la prevención de la transmisión de estafilococos de un individuo a otro es el **lavado de manos** (v. cap. 198). Se recomienda utilizar un detergente con clorhexidina o alcohol. En los hospitales y en

Tabla 208.1 Agentes antimicrobianos parenterales para el tratamiento de infecciones graves por *Staphylococcus aureus*

SENSIBILIDAD	ANTIMICROBIANOS	COMENTARIOS
I. TERAPIA INICIAL EMPÍRICA (MICROORGANISMO DE SENSIBILIDAD DESCONOCIDA)		
Fármacos recomendados	Vancomicina + nafticina u oxacilina	Para infecciones con riesgo vital (p. ej., septicemia, endocarditis, infecciones del SNC); puede sustituirse por linezolid si el paciente ha recibido recientemente varios ciclos de vancomicina
	Vancomicina	Para infecciones sin riesgo vital y sin signos de septicemia grave (p. ej., infección cutánea, celulitis, osteomielitis, pioartrosis), cuando las tasas de colonización e infección por SARM en la comunidad son sustanciales
	Cefazolina o nafticina	Para infecciones sin riesgo vital, cuando la probabilidad de SARM es baja
	Clindamicina	Para infecciones sin riesgo vital y sin signos de septicemia, cuando las tasas de colonización y de infección por SARM en la comunidad son sustanciales y la prevalencia de resistencia a la clindamicina es baja
II. S. AUREUS SENSIBLE A METICILINA Y RESISTENTE A PENICILINA		
Fármacos recomendados	Nafticina*	
Alternativas (dependiendo de los resultados de la sensibilidad)	Cefazolina Clindamicina	
	Vancomicina Ampicilina + sulfactam	Solo en pacientes con alergia grave a penicilina y cepa sensible a clindamicina Solo para pacientes alérgicos a penicilinas y cefalosporinas Cuando se requiere una cobertura amplia, que incluya gramnegativos
III. S. AUREUS RESISTENTE A LA METICILINA (SARM)		
Fármacos recomendados	Vancomicina*	
Alternativas: previa disponibilidad de los resultados de las pruebas de sensibilidad	Clindamicina (si sensible) Daptomicina† Linezolid† Trimetoprima-sulfametoazol	

*Debe añadirse al régimen terapéutico uno de los agentes adyuvantes, gentamicina o rifampicina, para infecciones graves como la endocarditis o la infección del sistema nervioso central (SNC). Debe considerarse consultar con un especialista en enfermedades infecciosas para determinar qué agente emplear y la duración del tratamiento.

†El linezolid y la daptomicina son agentes con actividad *in vitro* y eficacia en microorganismos grampositivos multirresistentes, incluido *S. aureus*. Dado que la experiencia con estos fármacos en niños es limitada, debe considerarse consultar con un experto en enfermedades infecciosas antes de su uso. La daptomicina no es eficaz para tratar la neumonía.

otras instituciones afines, todas las personas con infecciones estafilococicas agudas deben aislarse hasta recibir el tratamiento adecuado. En los hospitales se debe controlar constantemente la infección nosocomial por *S. aureus*. Cuando se aísla SARM, se ha demostrado que el método más eficaz para controlar la transmisión nosocomial de la infección es el aislamiento estricto de los pacientes. Cuando se da una infección nosocomial, los agrupamientos de casos pueden definirse por tipificación molecular y, si se asocian con una cepa molecular singular, puede ser necesario identificar al personal hospitalario colonizado e intentar erradicar el estado de portador en los afectados.

Se dispone de varios protocolos para lograr la descolonización de pacientes con infección cutánea recurrente por *S. aureus*, sobre todo en individuos colonizados por SARM. Con frecuencia implican diversas combinaciones de baños de descontaminación (hipoclorito, una cucharadita de solución de lejía común por cada 3,8 l de agua o jabón de clorhexidina al 4%, semanalmente), un antibiótico oral apropiado y mupirocina nasal dos veces al día durante 1 semana, junto con limpieza de la ropa de cama con agua caliente. Aunque el éxito no es universal, se puede reducir el número de infecciones recurrentes, sobre todo cuando la erradicación se realiza tanto en el paciente como en los contactos frecuentes o domiciliarios. La mayoría de los casos de enfermedad leve y recurrente se resuelven con el tiempo sin estas medidas.

Dada la potencial gravedad de las infecciones por *S. aureus* y la preocupación en torno a la aparición de resistencias, se ha trabajado mucho en el desarrollo de una vacuna estafilococica para pacientes de alto riesgo, pero, hasta la fecha, los resultados de los ensayos clínicos no han sido alentadores. Como *S. aureus* es una coinfeción frecuente de la gripe grave, se puede esperar un impacto preventivo indirecto sobre la neumonía y la traqueítis estafilococica a través de la vacunación anual contra la gripe.

La intoxicación alimentaria puede prevenirse excluyendo a los individuos con infecciones estafilococicas cutáneas de la preparación de las comidas. Los alimentos preparados deben consumirse inmediatamente o refrigerarse de manera adecuada para prevenir la multiplicación de los estafilococos que pueden haber contaminado los alimentos (v. cap. 366).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

208.2 Síndrome del shock tóxico

James T. Gaensbauer y James K. Todd

El síndrome del shock tóxico (SST) es una enfermedad aguda y potencialmente grave que se caracteriza por fiebre elevada, hipotensión y erupción eritematosa, con subsiguiente descamación en manos y pies y afectación multisistémica que incluye vómitos, diarrea, mialgias, anomalías neurológicas no focales, hiperemia conjuntival y lengua aframbuesada.

ETIOLOGÍA

El SST está provocado por cepas de *S. aureus* productoras de TSST-1 y por algunas productoras de enterotoxina, que pueden colonizar la vagina o producir focos de infección estafilococica.

EPIDEMIOLOGÍA

El SST continua produciéndose en EE.UU. en hombres, mujeres y niños; las mayores tasas se dan en mujeres de 15-25 años durante la menstruación. El **SST no menstrual** se asocia con *S. aureus* en infecciones de taponamientos nasales y heridas, sinusitis, traqueítis, neumonía, empiema, abscesos, quemaduras, osteomielitis y bacteriemia primaria. La mayoría de las cepas de *S. aureus* asociadas con SST son sensibles a meticilina porque el aislado USA300, el SARM predominante adquirido en la comunidad en EE.UU., no contiene genes que expresen los superantígenos SST más comunes.

PATOGENIA

La toxina primaria asociada con el SST es la TSST-1, aunque una proporción significativa de SST no menstrual está causada por una o más enterotoxinas estafilococicas. Estas toxinas actúan como **superantígenos**, que desencadenan la liberación de citocinas, lo que causa una pérdida masiva de líquido del espacio intravascular y lesión celular en el órgano diana. Los estudios epidemiológicos e *in vitro* sugieren que estas toxinas son producidas de modo selectivo en un ambiente clínico con un pH neutro, una alta PCO₂ y una PO₂ aeróbica, que son las condiciones que se encuentran en abscesos y en la vagina con el empleo de tampones durante la menstruación. Los factores de riesgo para la producción de enfermedad sintomática comprenden un huésped no inmune colonizado por un microorganismo productor de toxina, expuesto a condiciones de crecimiento focal (menstruación más empleo de tampones o abscesos) que inducen la producción de toxina. Algunos huéspedes pueden tener una respuesta citocinética variada a la exposición a TSST-1, lo que ayuda a explicar el espectro de la gravedad del SST, que puede incluir la fiebre escarlíniforme estafilococica. La mortalidad global de los pacientes tratados es del 3-5% con tratamiento precoz.

Aproximadamente el 90% de los adultos tienen anticuerpos contra TSST-1 sin historia de SST clínico, lo que sugiere que la mayoría de los individuos son colonizados en algún momento por un microorganismo productor de toxina en una localización (parte anterior de la nariz) donde la exposición a una toxina de bajo grado o inactiva da lugar a una respuesta inmunitaria sin enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico de SST se basa en las manifestaciones clínicas (tabla 208.2). Los casos leves y aquellos con características clínicas incompletas son bastante frecuentes, particularmente si el foco de infección se trata rápido (p. ej., retirada del tampón). El inicio del SST clásico es súbito, con fiebre elevada, vómitos y diarrea, y se acompaña de dolor de garganta, cefalea y mialgias. A las 24 horas aparece una erupción macular eritematosa (tipo quemadura solar o escarlíniforme) que puede asociarse con hiperemia de las mucosas faríngea, conjuntival y vaginal. La lengua aframbuesada es común. El cuadro clínico puede incluir alteraciones del nivel de conciencia, oliguria e hipotensión que, en los casos graves, puede progresar a *shock* y coagulación intravascular diseminada. Las complicaciones, como síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), disfunción cardiaca e insuficiencia renal, son paralelas al grado de *shock*. La recuperación se produce al cabo de 7-10 días y se asocia con descamación, en particular de las palmas y de las plantas; también se ha observado pérdida de pelo y de uñas al cabo de 1-2 meses. La inmunidad a estas toxinas tiene un desarrollo lento, en especial si hay un tratamiento antibiótico insuficiente y/o empleo recurrente de tampones. Muchos de los presuntos casos de escarlata sin *shock* podrían deberse a cepas de *S. aureus* productoras de TSST-1.

DIAGNÓSTICO

No existen pruebas de laboratorio específicas, y el diagnóstico depende de la reunión de ciertos criterios clínicos y de laboratorio en ausencia de un diagnóstico alternativo (fig. 208.2). Las pruebas apropiadas revelan afectación de múltiples órganos, incluidos el hígado, el riñón, los músculos,

Tabla 208.2 Criterios diagnósticos del síndrome de shock tóxico estafilococico

CRITERIOS MAYORES (SE REQUIEREN TODOS)

Fiebre aguda; temperatura >38,8 °C
Hipotensión (ortostática, *shock*; hipotensión según normas adecuadas a la edad)
Erupción (eritrodermia con descamación en la convalecencia)

CRITERIOS MENORES (TRES O MÁS)

Inflamación de mucosas (hiperemia vaginal, orofaríngea o conjuntival; lengua aframbuesada)
Vómitos, diarrea
Alteraciones hepáticas (bilirrubina o transaminasas >2 veces por encima de lo normal)
Alteraciones renales (BUN o creatinina >2 veces por encima de lo normal, o >5 leucocitos por campo de gran aumento)
Alteraciones musculares (mialgias o CPK >2 veces por encima de lo normal)
Alteraciones del sistema nervioso central (alteraciones del nivel de conciencia sin signos focales)
Trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Ausencia de otra explicación
Hemocultivos negativos (excepto en ocasiones para *Staphylococcus aureus*)

De Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors: *Red book: 2015 report of the Committee on Infectious Diseases*, ed 30, Elk Grove Village, IL, 2015, American Academy of Pediatrics.

el aparato gastrointestinal, el sistema cardiopulmonar y el sistema nervioso central. Los cultivos bacterianos de los focos asociados (p. ej., vagina, absceso) obtenidos antes de la administración de antibióticos suelen revelar la presencia de *S. aureus*, aunque este no es un dato necesario para la definición del síndrome.

Diagnóstico diferencial

Los estreptococos del grupo A pueden causar un síndrome similar denominado **SST estreptocócico** (v. cap. 210), que frecuentemente se asocia con septicemia estreptocócica grave o con infección estreptocócica focal, como la celulitis, la fascitis necrosante o la neumonía.

La **enfermedad de Kawasaki** se asemeja mucho clínicamente al SST, pero, en general, no es tan grave ni progresa de forma tan rápida. Ambos trastornos se asocian con fiebre que no responde a antibióticos, hiperemia de mucosas y erupción eritematosa, con la subsiguiente descamación. Sin embargo, muchas de las características clínicas del SST normalmente no están presentes en la enfermedad de Kawasaki, incluidos la mialgia difusa, los vómitos, el dolor abdominal, la diarrea, la azoemia, la hipotensión, el SDRA y el shock (v. cap. 191). La enfermedad de Kawasaki suele darse en niños de menos de 5 años de edad. La escarlatina, la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la leptospirosis, la necrólisis epidérmica tóxica, la septicemia y el sarampión deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial.

TRATAMIENTO

Es esencial la retirada/drenaje de cualquier foco de infección (p. ej., absceso, tampón, taponamiento nasal). El tratamiento antibiótico recomendado para el SST debe incluir la combinación de un antibiótico antiestafilocócico resistente a β -lactamasa (p. ej., nafcicina, oxacilina o cefazolina) más clindamicina para reducir la producción de toxina. Aunque el SST está causado sobre todo por SASM, los profesionales clínicos deben considerar el empleo de vancomicina en lugar del β -lactámico en áreas en las que la tasa de SARM es muy elevada, cuando se sospeche SARM adquirido en el hospital y cuando el cuadro clínico se superponga con septicemia estafilocócica.

El SST requiere con frecuencia cuidados intensivos de soporte, como una energética reposición hídrica, con el fin de prevenir o tratar la hipotensión, el fallo renal y el colapso cardiovascular. Puede ser necesario emplear fármacos inotrópicos para tratar el shock; en los casos graves, puede ser útil el uso de corticoides e inmunoglobulina intravenosa.

PREVENCIÓN

El riesgo de adquisición del SST (1-2 casos/100.000 mujeres menstruantes) es bajo. Se recomienda cambiar los tampones al menos cada 8 h. Si durante la menstruación se produce fiebre, erupción o mareo, se debe retirar el tampón inmediatamente y solicitar atención médica. El riesgo de SST recurrente se puede reducir evitando usar tampones en las menstruaciones posteriores y empleando tratamiento antiestafilocócico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

208.3 Estafilococos coagulasa-negativos

James T. Gaensbauer y James K. Todd

En el momento presente hay aproximadamente 30 especies de estafilococos coagulasa-negativos (**SCoN**) que afectan o colonizan a los seres humanos. *Staphylococcus epidermidis* y, con menor frecuencia, *Staphylococcus hominis*, *S. haemolyticus* y otros, se hallan ampliamente distribuidos en la piel y son causas significativas de infección nosocomial, sobre todo en el torrente circulatorio de neonatos y huéspedes immunocomprometidos, en pacientes quirúrgicos y en aquellos con catéteres permanentes y otros dispositivos médicos. *Staphylococcus saprophyticus* es una causa común de infección del tracto urinario (ITU). *Staphylococcus lugdunensis* viene siendo reconocido, cada vez más, como causa de infección potencialmente grave.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE.UU., los SCoN son la causa más común de infección hospitalaria, sobre todo en las UCIN. En muchos casos, el crecimiento de SCoN a partir de muestras clínicas representa contaminación de la piel más que causa de verdadera enfermedad, lo que plantea importantes desafíos a los

profesionales clínicos y a los especialistas en el control de la infección. Los SCoN son habitantes habituales de la piel, la faringe, la boca, la vagina y la uretra humanas. *S. epidermidis* es la especie más frecuente y persistente, y representa el 65-90% de los estafilococos presentes en la piel y las mucosas. La colonización, en ocasiones con cepas adquiridas del personal sanitario, precede a la infección. Alternativamente, la inoculación directa durante la cirugía puede iniciar la infección de las derivaciones del LCR, de las válvulas protésicas o de los dispositivos vasculares permanentes. Por motivos epidemiológicos, los SCoN pueden identificarse con métodos moleculares.

PATOGENIA

Los SCoN producen una biopelícula protectora, o biopelícula de exopolisacárido, especialmente en dispositivos permanentes, que rodea al microorganismo y que puede potenciar la adhesión a cuerpos extraños, resistir la fagocitosis e impedir la penetración de los antibióticos. Sin embargo, la baja virulencia de los SCoN suele requerir la presencia de otro factor para el desarrollo de enfermedad clínica. Entre estos factores, el más significativo es la presencia de catéteres o dispositivos médicos permanentes, como los catéteres venosos centrales (CVC), las derivaciones de hemodiálisis e injertos, las derivaciones del LCR (meningitis), los catéteres de diálisis peritoneal (peritonitis), los cables de marcapasos y electrodos (infección local), las válvulas cardíacas protésicas (endocarditis) y las prótesis articulares (artritis). Otros factores de riesgo para el desarrollo de infección son una inmunidad inmadura o comprometida y una exposición significativa a antibióticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Bacteriemia

Los SCoN, en particular *S. epidermidis*, son la causa más frecuente de bacteriemia nosocomial, normalmente asociada a catéteres vasculares centrales. En los neonatos, la bacteriemia por SCoN, con o sin CVC, puede manifestarse como apnea, bradicardia, inestabilidad térmica, distensión abdominal, hematoquecia, meningitis en ausencia de pleocitos del LCR y abscesos cutáneos. La persistencia de hemocultivos positivos hasta 2 semanas a pesar del tratamiento antibiótico adecuado es común, sobre todo cuando no se retiran los catéteres. En la mayoría de los casos, la bacteriemia por SCoN es indolora y no se acompaña de shock séptico grave.

Endocarditis

La infección de una válvula cardíaca nativa o de la pared auricular secundariamente a un trombo infectado al final de una vía venosa central puede producir endocarditis. *S. epidermidis* y otros SCoN raramente provocan endocarditis subaguda de válvula nativa en pacientes previamente sanos sin CVC. Los SCoN son causa frecuente de endocarditis de válvula protésica, presumiblemente debido a la inoculación durante la cirugía. La infección del anillo de sutura de la válvula, con formación de absceso y disección, produce disfunción valvular, dehiscencia, arritmias u obstrucción de la válvula (v. cap. 464). *S. lugdunensis* se ha asociado cada vez con mayor frecuencia con infección grave del endocardio en adultos, pero no está claro su papel como patógeno significativo en pediatría.

Infección del catéter venoso central

Las vías venosas centrales se infectan a través del orificio de salida y del túnel subcutáneo, que proporcionan una vía directa hacia el torrente sanguíneo. *S. epidermidis* es el patógeno más frecuente, en parte debido a su elevada tasa de colonización cutánea. La septicemia de origen en la vía normalmente se manifiesta como fiebre y leucocitosis; puede haber inflamación y eritema en el lugar de salida o a lo largo del túnel subcutáneo. Pueden surgir complicaciones por trombosis del catéter. La gravedad de la enfermedad por SCoN, con frecuencia, es menor que en otras etiologías de infección del catéter.

Derivaciones del LCR

Los SCoN, introducidos durante la cirugía, son los patógenos que con más frecuencia se asocian con meningitis por derivación del LCR. La mayoría de las infecciones (70-80%) se dan en los 2 meses que siguen a la intervención y se manifiestan como signos meníngeos, fiebre, aumento de la presión intracranal (cefalea) o peritonitis, por la posición intraabdominal del extremo distal del tubo de derivación.

Infecciones urinarias

S. saprophyticus es una de las causas más frecuentes de ITU primaria en las mujeres sexualmente activas. Las manifestaciones clínicas son simi-

lares a las características de la infección por *Escherichia coli* (v. cap. 553). Los SCoN causan también ITU asintomáticas en los pacientes hospitalizados con catéteres urinarios y tras cirugía del tracto urinario o trasplante.

DIAGNÓSTICO

Debido a que *S. epidermidis* es un saprofita cutáneo habitual que puede contaminar hemocultivos mal obtenidos, en ocasiones resulta difícil diferenciar entre bacteriemia y contaminación. Se debe sospechar bacteriemia verdadera cuando los hemocultivos crecen rápidamente (en menos de 24 horas), cuando más de un hemocultivo es positivo para la misma cepa de SCoN, cuando los cultivos tanto de la vía como de sitios periféricos son positivos y cuando se presentan signos y síntomas clínicos y analíticos compatibles con septicemia por SCoN, que se resuelven con el tratamiento adecuado. Ningún hemocultivo positivo para SCoN en un neonato o paciente con catéter intravascular debe considerarse contaminado sin valorar previamente los criterios expuestos y sin la exploración clínica del paciente. Antes de iniciar el tratamiento empírico en estos pacientes, es prudente obtener dos hemocultivos separados para facilitar la interpretación subsiguiente si crecen SCoN. Cada vez más, las técnicas de PCR permiten identificar rápidamente SCoN en hemocultivos positivos; su uso podría limitar la exposición innecesaria a antibióticos.

TRATAMIENTO

Como la mayoría de las cepas de SCoN son resistentes a meticilina, la vancomicina es el fármaco de elección inicial. La asociación de rifampicina a la vancomicina puede aumentar la eficacia antimicrobiana debido a la buena penetración de este antibiótico en los biopelículas de los dispositivos médicos implantados. En ciertas circunstancias, se puede considerar el empleo de otros antibióticos con buena actividad *in vitro* frente a SCoN, como linezolid, quinupristina-dalfopristina y daptomicina. Entre los antibióticos con potencial actividad se incluyen teicoplanina, clindamicina, levofloxacin y TMP-SMX. Lo ideal es retirar el catéter infectado. Sin embargo, esto no siempre es posible debido a las necesidades terapéuticas de la causa subyacente (p. ej., nutrición para el síndrome de intestino corto, quimioterapia para las neoplasias). Está indicado realizar una prueba con vancomicina i.v. (potencialmente añadiendo rifampicina) para intentar preservar la vía central si las manifestaciones sistémicas de infección no son graves. El tratamiento antibiótico administrado a través de un CVC infectado (alternando luces si es multiluz) y el empleo de sellado antibiótico junto con un tratamiento sistémico pueden aumentar la probabilidad de curar la septicemia de la vía con SCoN sin retirarla. Por lo general, hay que retirar las válvulas protésicas cardíacas y las derivaciones de LCR para tratar la infección de modo adecuado.

La peritonitis causada por *S. epidermidis* en pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua es otra infección que puede tratarse con antibióticos i.v. o intraperitoneales sin retirar el catéter de diálisis. Si el microorganismo es resistente a meticilina, la vancomicina ajustada a la función renal constituye un tratamiento adecuado. A diferencia de la mayoría de los SCoN, *S. saprophyticus* suele ser sensible a la meticilina y, por lo general, se puede tratar la ITU con una cefalosporina de primera generación (cefalexina), amoxicilina-ácido clavulánico o TMP-SMX.

PRONÓSTICO

La mayoría de los episodios de bacteriemia por SCoN responden bien a los antibióticos y a la retirada de los cuerpos extraños. Las neoplasias, la neutropenia y la infección de válvulas cardíacas nativas o protésicas se asocian con mal pronóstico. Los SCoN aumentan la morbilidad, el tiempo de hospitalización y la mortalidad en los pacientes con patología subyacente complicada.

PREVENCIÓN

Puede reducirse la morbilidad iatrogénica y la utilización de recursos debidas a hemocultivos contaminados con el empleo de guantes, con buenas técnicas de preparación de la piel y con la participación de personal bien preparado y específico para extraer los hemocultivos. La prevención de la infección por SCoN de las vías permanentes incluye unas técnicas básicas, como los «paquetes» de cuidados de vías centrales, que incorporan una buena higiene de manos, descontaminación de los centros conectores y los puertos antes del acceso, minimización de la frecuencia de acceso y recambio frecuente de las conexiones externas y materiales de infusión. Un ensayo clínico aleatorizado reciente, realizado en niños, observó que el empleo de catéteres impregnados con antibióticos reduce significativamente las bacteriemias asociadas a vía central.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 209

Streptococcus pneumoniae (neumococo)

Kacy A. Ramirez y Timothy R. Peters

Streptococcus pneumoniae (neumococo) es un patógeno muy importante que mata a más de 1 millón de niños cada año. La enfermedad neumocócica en la infancia es prevalente y generalmente grave, origina numerosos síndromes clínicos y es una causa importante de cuadros graves de neumonía, bacteriemia y meningitis. La resistencia antimicrobiana en el neumococo es un importante problema de salud pública, con un 15-30% de aislados en todo el mundo clasificados como **múltirresistentes (MDR; resistentes a tres o más clases de antibióticos)**. Las vacunas conjugadas de polisacáridos-proteínas de neumococo (VPC) elaboradas para los lactantes han tenido un gran éxito en el control de la enfermedad causada por los serotipos virulentos específicos de las vacunas. La vigilancia epidemiológica revela una ecología neumocócica dinámica con aparición de serotipos MDR muy virulentos. Nuestro mejor planteamiento para controlar esta amenaza a la salud infantil sigue siendo el esfuerzo en el desarrollo activo y la distribución de vacunas.

ETIOLOGÍA

S. pneumoniae es un diplococo grampositivo, con cápsula polisacárida y con forma de lanceta, que en ocasiones se presenta como cocos individuales o como cocos en cadenas. Se han identificado más de 90 serotipos, según los polisacáridos capsulares específicos. Los antisueros contra algunos polisacáridos neumocócicos presentan reacción cruzada con los de otros tipos neumocócicos, y definen serogrupos (p. ej., 6A y 6B). Las cepas encapsuladas producen las enfermedades más graves en los seres humanos. El material polisacárido capsular impide la fagocitosis. La virulencia se relaciona en parte con el tamaño capsular; sin embargo, puede variar notablemente entre distintos tipos neumocócicos con el mismo tamaño capsular.

En los medios sólidos, *S. pneumoniae* forma colonias umbilikadas no pigmentadas, rodeadas por una zona de hemólisis (α) incompleta. *S. pneumoniae* es soluble en bilis (10% desoxicolato) y es sensible a la optoquina. *S. pneumoniae* está íntimamente relacionado con los grupos viridans de *Streptococcus mitis*, que se solapan fenotípicamente con los neumococos. La definición de laboratorio convencional de los neumococos sigue dependiendo de la sensibilidad a bilis y optoquina, aunque existe una confusión considerable en la distinción entre neumococos y otros estreptococos α -hemolíticos. Las cápsulas neumocócicas pueden visualizarse en el microscopio y puede determinarse su grupo al exponer los microorganismos a antisueros tipo-específicos, que se combinan con su único polisacárido capsular, haciendo que la cápsula se vuelva refráctil (reacción de Quellung). Los anticuerpos específicos contra polisacáridos capsulares confieren protección en el huésped, ya que promueven la opsonización y la fagocitosis. Además, las células T CD4 $^{+}$ tienen un papel directo en la inmunidad independiente de anticuerpos a la colonización neumocócica de la nasofaringe. Las vacunas conjugadas promueven la inmunidad mediada por células T y protegen frente a la colonización neumocócica, a diferencia de la vacuna polisacárida del neumococo (PPSV23) utilizada en adultos y ciertas poblaciones pediátricas de alto riesgo, que no afecta a la colonización nasofaríngea.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los individuos sanos son portadores de varios serotipos de *S. pneumoniae* en la vía respiratoria superior; más del 90% de los niños entre los 6 meses y los 5 años de edad son portadores de *S. pneumoniae* en la nasofaringe en algún momento en esa etapa de su vida. Generalmente, un individuo dado porta un único serotipo durante un largo periodo (45 días hasta 6 meses). El estado de portador no induce una inmunidad sistémica o local suficiente como para prevenir la readquisición posterior del mismo serotipo. El pico de estado de portador neumocócico se alcanza durante los dos primeros años de vida y disminuye de forma gradual a partir de ese momento. Los porcentajes de portadores son mayores en el contexto de una institución y durante el invierno; los menores porcentajes se alcanzan en verano. El estado de portador nasofaríngeo es habitual en los niños pequeños cuidados fuera de casa, con porcentajes del 21-59% en las estimaciones de prevalencia puntuales.

Antes de la introducción de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VPC7) en el año 2000, los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F causaban la mayoría de las infecciones neumocócicas invasivas pediátricas en EE.UU. La introducción de las VPC dio lugar a una acusada disminución de las **infecciones neumocócicas invasivas (INI)** en niños. Sin embargo, en 2005, las INI comenzaron a aumentar ligeramente como consecuencia de un aumento de los serotipos no incluidos en las VPC7, sobre todo el serotipo 19A. La sustitución de serotipos puede ser el resultado de la expansión de unos serotipos no vacunales existentes, así como de tipos de neumocos de la vacuna que adquieren la cápsula polisacárida de un serotipo no vacunal (**cambio de serotipo**). Desde la introducción de la VPC13 en 2010 en EE.UU., ha habido un descenso en las INI causadas por los nuevos serotipos vacunales, incluido el 19A. Aún así, el serotipo 19A sigue siendo una causa importante de meningitis. Se ha producido una protección indirecta de las personas no vacunadas desde la introducción de las VPC, y esta protección grupal probablemente es el resultado de disminuciones en el estado de portador de serotipos virulentos de las vacunas neumocócicas.

S. pneumoniae es la causa más frecuente de bacteriemia, neumonía bacteriana, otitis media y meningitis bacteriana en niños. La menor capacidad de los niños menores de 2 años para producir anticuerpos contra los antígenos polisacáridos independientes de células T y la elevada prevalencia de colonización podrían explicar una mayor sensibilidad a la infección neumocócica y una menor eficacia de las vacunas polisacáridas. Los niños con mayor riesgo de infecciones neumocócicas son los que presentan anemia falciforme; asplenia; deficiencias en la inmunidad humoral (células B) y en el complemento; infección por VIH; algunas neoplasias (p. ej., leucemia, linfoma); trastornos cardíacos, pulmonares o renales crónicos (en particular el síndrome nefrótico); fuga de líquido cefalorraquídeo (LCR) e implantes cocleares. En la **tabla 209.1** se indican otros grupos de alto riesgo. Algunos indios americanos, nativos de Alaska y niños afroamericanos pueden tener también un mayor riesgo. Los niños menores de 5 años de edad en guarderías tienen un mayor riesgo (aproximadamente el doble) de padecer INI que otros niños. Los niños se ven afectados con más frecuencia que las niñas. Como los niños vacunados inmunocompetentes han tenido menos episodios de INI, la proporción de niños infectados con factores de riesgo inmunológico ha aumentado (se estima en un 20%).

La enfermedad neumocócica suele producirse de modo esporádico, pero puede diseminarse de persona a persona por la transmisión a través de gotitas del tracto respiratorio. *S. pneumoniae* es una causa importante de neumonía bacteriana secundaria en los pacientes con gripe. Durante las epidemias y las pandemias de gripe, la mayoría de las muertes son consecuencia de neumonía bacteriana, y el neumococo es el patógeno bacteriano predominante aislado en este contexto. La copatogenicidad neumocócica puede ser también importante en la enfermedad causada por otros virus respiratorios.

PATOGENIA

La invasión del huésped se ve afectada por numerosos factores. Mecanismos de defensa inespecíficos, como la presencia de otras bacterias en la nasofaringe, pueden limitar la multiplicación de los neumocos. La aspiración de secreciones con neumocos se ve impedita por el reflejo epiglótico y por los cilios de las células del epitelio respiratorio, que dirigen el moco infectado hacia la faringe. De la misma forma, el flujo ciliar normal de líquido desde el oído medio, a través de la trompa de Eustaquio y los senos paranasales, hasta la nasofaringe suele prevenir la infección con flora nasofaríngea, incluidos los neumocos. La interferencia de estos mecanismos normales de aclaramiento por procesos alérgicos, infecciones virales o irritantes (p. ej., humo) puede permitir la colonización y la subsiguiente infección por estos microorganismos en localizaciones normalmente estériles.

Los neumocos virulentos presentan resistencia intrínseca a la fagocitosis por macrófagos alveolares. La enfermedad neumocócica se ve facilitada por la infección viral de la vía respiratoria, que lesiona la mucosa, altera la actividad ciliar de las células epiteliales y deprime la función de los macrófagos y los neutrófilos alveolares. La fagocitosis puede verse alterada por las secreciones respiratorias y el exudado alveolar. En el pulmón y otros tejidos, la diseminación de la infección se ve facilitada por las propiedades antifagocitarias de la cápsula neumocócica. Los líquidos de la superficie del tracto respiratorio contienen solo pequeñas cantidades de inmunoglobulina G y son deficientes en complemento. Durante la inflamación, hay una entrada limitada de inmunoglobulina G, complemento y neutrófilos. Puede producirse fagocitosis de bacterias por los neutrófilos, pero el suero humano normal puede no opsonizar los neumocos y facilitar la fagocitosis por los macrófagos alveolares. En los

GRUPO DE RIESGO	AFFECCIÓN
Niños inmunocompetentes	Cardiopatía crónica* Neumopatía crónica† Diabetes mellitus Fugas de líquido cefalorraquídeo Implante coclear
Niños con asplenia funcional o anatómica	Anemia falciforme y otras hemoglobinopatías Asplenia congénita o adquirida, o disfunción esplénica
Niños con inmunodepresión	Infección por VIH Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico Enfermedades asociadas con tratamiento con fármacos inmunosupresores o radioterapia, incluidas neoplasias malignas, leucemia, linfoma y enfermedad de Hodgkin; o trasplante de órgano sólido y médula ósea Inmunodeficiencia congénita‡ Defectos en la señal del receptor Toll-like (IRAK-4, IKBKG, MyD88) Defecto del gen NEMO

*Sobre todo cardiopatía congénita cianótica e insuficiencia cardiaca.

†Incluido el asma si se trata con dosis altas de corticoides por vía oral.

‡Incluye deficiencia de linfocitos B (humoral) o linfocitos T; deficiencias del complemento, sobre todo deficiencia de C1, C2, C3 y C4; y trastornos de la fagocitosis (se excluye la enfermedad granulomatosa crónica).

Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention: Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children—Advisory Committee on Immunization Practices, MMWR 59(RR-11):1-18, 2010 (Table 2).

tejidos, los neumocos se multiplican y se extienden por los linfáticos o por el torrente sanguíneo; o, con menos frecuencia, por extensión directa desde un foco de infección (p. ej., senos paranasales). En la bacteriemia, la gravedad de la enfermedad se relaciona con el número de microorganismos en el torrente circulatorio y con la integridad de las defensas del huésped. Un número alto de neumocos y concentraciones elevadas de polisacárido capsular en la sangre y en el LCR se relacionan con mal pronóstico.

La enfermedad neumocócica invasiva es 30-100 veces más frecuente en los niños con anemia falciforme y otras hemoglobinopatías y en los niños con asplenia congénita o quirúrgica que en la población general. Este riesgo aumenta en los niños menores de 2 años, ya que, a dicha edad, la producción de anticuerpos contra la mayoría de los serotipos es muy escasa. La mayor frecuencia de enfermedad neumocócica en las personas asplénicas se relaciona con una opsonización deficiente de los neumocos y con la ausencia de depuración en el bazo de bacterias circulantes. Los niños con anemia falciforme presentan también déficit de la vía de la propriedad independiente de anticuerpos, vía (alternativa) de la activación del complemento, además de asplenia funcional. Ambas vías del complemento contribuyen a la **opsonofagocitosis** neumocócica dependiente e independiente de anticuerpos. Con el transcurso de los años (p. ej., pasados los 5 años de edad), los niños con anemia falciforme producen anticuerpos anticapsulares, lo que aumenta la opsonofagocitosis dependiente de anticuerpos y reduce notablemente, pero no elimina, el riesgo de enfermedad neumocócica grave. La deficiencia de muchos componentes del complemento (p. ej., C2 y C3) se asocia con infección piógena recurrente, incluida la infección por *S. pneumoniae*. La eficacia de la fagocitosis también está disminuida en los pacientes con síndromes de inmunodeficiencia de células B y T (p. ej., agammaglobulinemia o inmunodeficiencia combinada grave) o pérdida de inmunoglobulina (p. ej., síndrome nefrótico), y su causa principal es un defecto en el anticuerpo anticapsular opsonómico. Estas observaciones sugieren que la opsonización del neumoco depende de la vía alternativa del complemento en los pacientes con déficit de anticuerpos, y que la recuperación en la enfermedad neumocócica depende del desarrollo de anticuerpos anticapsulares que actúan como opsoninas, promoviendo la fagocitosis y la muerte de los neumocos. Los niños con infección por VIH también presentan una elevada tasa de INI,

similar o mayor de la que presentan los niños con anemia falciforme, aunque las tasas de enfermedad neumocócica invasiva disminuyeron después de la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y los síntomas de la enfermedad neumocócica están relacionados con el foco anatómico de infección. Los síndromes más frecuentes son otitis media (v. capítulo 658), sinusitis (v. cap. 408), neumonía (fig. 209.1) (v. cap. 428) y septicemia (v. cap. 88). Antes del empleo rutinario de las VPC, el neumococo era responsable de más del 80% de los episodios de bacteriemia en niños de 3-36 meses con fiebre sin foco identificable (es decir, bacteriemia oculta). La bacteriemia puede seguirse de meningitis (v. cap. 621), osteomielitis (v. cap. 704), artritis supurativa o séptica (v. cap. 705), endocarditis (v. cap. 464) y, rara vez, abscesos cerebrales (v. cap. 622). La peritonitis primaria (v. cap. 398) puede darse en niños con derrames peritoneales debidos a síndrome nefrótico y otras afecciones que producen ascitis. En ocasiones, se desarrollan complicaciones locales de la infección, que pueden causar empiema, pericarditis, mastoiditis, absceso epidural, celulitis periorbitaria o meningitis. Puede producirse el síndrome hemolítico-urémico (v. cap. 511.4) y coagulación intravascular diseminada como complicaciones raras de infecciones neumocócicas. También se produce conjuntivitis epidémica causada por neumococos encapsulados o no encapsulados.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección neumocócica se establece a partir de la obtención de *S. pneumoniae* en el lugar de la infección, en la sangre o en líquido orgánico estéril. Aunque los neumococos pueden encontrarse en la nariz o en la garganta de los pacientes con otitis media, neumonía, septicemia o meningitis, los cultivos de estas localizaciones no son generalmente de utilidad para el diagnóstico, ya que no son indicativos de infección. Se deben obtener hemocultivos en los casos de niños con neumonía, meningitis, artritis, osteomielitis, peritonitis, pericarditis o lesiones cutáneas gangrenosas. Debido a la implantación universal de la vacunación con las VPC, ha habido un descenso sustancial en la incidencia de bacteriemia oculta, pero aún deben considerarse los hemocultivos en los pacientes febriles con toxicidad clínica o leucocitosis significativa. Con frecuencia, la leucocitosis es pronunciada, con unos recuentos leucocitarios totales por encima de 15.000/ μ l. En los casos graves de enfermedad neumocócica, el recuento leucocitario puede ser bajo.

Los neumococos se identifican en los fluidos orgánicos como diplococos grampositivos con forma de lanceta. En los primeros momentos de la meningitis neumocócica se pueden observar múltiples bacterias en un LCR relativamente acelular. Con los actuales métodos de sistemas de monitorización continua de hemocultivos, el tiempo medio para aislar neumococos es de 14-15 horas. Las pruebas neumocócicas de aglutinación en látex disponibles en el mercado para detectar neumococo en orina o en otras localizaciones tienen baja sensibilidad y añaden poco a los resultados obtenidos con la tinción de Gram y los cultivos estándar de los fluidos. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) multiplex es más específica y sensible que el cultivo pleural de LCR y de sangre, particularmente en pacientes que ya han recibido tratamiento antibiótico. Otras pruebas, como la detección de antígeno urinario específico de serotipo, no han sido validadas.

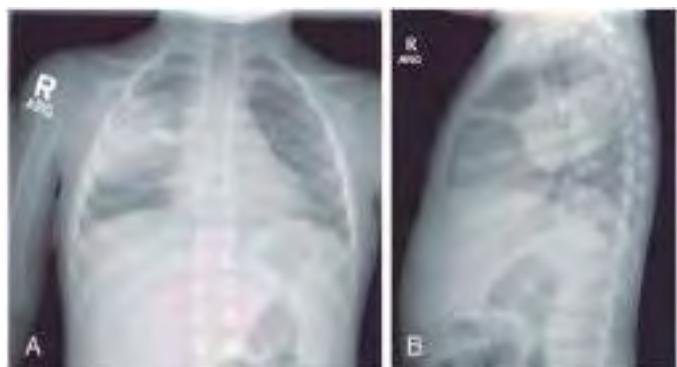


Fig. 209.1 Neumonía bacteriana. Neumonía «redonda» causada por *Streptococcus pneumoniae* en una niña de 2 años de edad con historia de 2 días de tos, fiebre alta, leucocitosis y dolor en la región lumbar.

TRATAMIENTO

La resistencia antimicrobiana en *S. pneumoniae* continúa siendo un importante problema sanitario, en especial en relación con el amplio uso de los β -lactámicos, los macrólidos y las fluoroquinolonas. Los serotipos 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F y 23F son los que más comúnmente se asocian con resistencia a la penicilina. Por tanto, la introducción de las vacunas neumocócicas conjugadas heptavalente y 13-valente (**VPC7** y **VPC13**) ha alterado los patrones de resistencia antimicrobiana.

La resistencia neumocócica a la penicilina y a las cefalosporinas de espectro extendido cefotaxima y ceftriaxona viene definida por la concentración mínima inhibitoria (CMI), así como por el síndrome clínico. Los neumococos se consideran *sensibles*, *intermedios* o *resistentes* a diversos agentes antibacterianos, en función de los puntos de corte de las CMI. Para los pacientes con meningitis neumocócica, las cepas sensibles a penicilina tienen una CMI igual o mayor de 0,06 μ g/ml, y las cepas resistentes a penicilina, una CMI de 0,12 μ g/ml o más. En los pacientes con infecciones neumocócicas no meníngeas, los puntos de corte son mayores; en particular, las cepas sensibles a penicilina tienen una CMI de 2 μ g/ml o más, y las cepas resistentes a penicilina de 8 μ g/ml o más. En los pacientes con meningitis, las cepas sensibles a cefotaxima y ceftriaxona tienen una CMI de 0,5 μ g/ml o menos, y las cepas resistentes de 2 μ g/ml o menos. En los pacientes con enfermedad neumocócica no meníngea, los puntos de corte son mayores, y las cepas sensibles a cefotaxima y ceftriaxona tienen una CMI de 1 μ g/ml o menos, y las cepas resistentes de 4 μ g/ml o más. En los casos en los que el neumococo es resistente a la eritromicina pero sensible a la clindamicina, *debe realizarse la prueba D* para determinar si la resistencia a la clindamicina puede inducirse. Si la prueba D es positiva, no debe emplearse clindamicina para completar el tratamiento del paciente. Más del 30% de los aislados neumocócicos son resistentes a la trimetoprima-sulfametoazol (TMP-SMX); la resistencia a levofloxacino es baja, pero también se ha descrito. Todos los aislados en los niños con infección grave se someterán a pruebas de sensibilidad antibiótica, dada la diseminación generalizada de cepas neumocócicas MDR. Hasta la fecha, no se ha observado resistencia a la vancomicina, pero se han descrito neumococos tolerantes a la vancomicina que son eliminados a un ritmo más lento y que pueden estar asociados con una peor evolución clínica. El linezolid es una oxazolidinona con actividad contra microorganismos grampositivos MDR, incluido *Pneumococcus*, y se ha utilizado en el tratamiento de neumonías, meningitis y otitis graves por neumococos MDR. A pesar de los estudios iniciales favorables, el empleo de este fármaco se ve limitado por la mielosupresión y por su elevado coste, y se ha descrito resistencia a linezolid en *Pneumococcus*.

Los niños de 1 mes de edad o mayores con sospecha de meningitis neumocócica deben ser tratados con **vancomicina** (60 mg/kg/24 horas i.v., divididos cada 6 horas) y dosis altas de **cefotaxima** (300 mg/kg/24 horas i.v., divididos cada 8 horas) o **ceftriaxona** (100 mg/kg/24 horas i.v., divididos cada 12 horas). La meningitis neumocócica demostrada puede tratarse con penicilina sola o cefotaxima o ceftriaxona sola si el aislado es sensible. Si el microorganismo no es sensible (es decir, intermedio o completamente resistente) a penicilina pero es sensible a cefotaxima y ceftriaxona, la meningitis neumocócica puede tratarse con cefotaxima o ceftriaxona sola. Sin embargo, si el microorganismo no es sensible a la penicilina ni a la cefotaxima o ceftriaxona, la meningitis neumocócica debe tratarse con una combinación de vancomicina más cefotaxima o ceftriaxona, no con vancomicina sola, y se debe considerar añadir **rifampicina**. Algunos expertos recomiendan emplear corticoides en la meningitis neumocócica en el comienzo de la enfermedad, pero no se dispone de datos que demuestren un claro beneficio en niños.

La guía de la Infectious Diseases Society of America publicada en 2011 recomendaba **amoxicilina** como tratamiento de primera línea de la neumonía adquirida en la comunidad en lactantes y niños preescolares previamente sanos y con inmunizaciones apropiadas con neumonía de leve a moderada. Se puede administrar **ampicilina** o **penicilina G** al lactante o al niño en edad escolar plenamente inmunizado ingresado en una sala hospitalaria con neumonía adquirida en la comunidad no complicada, cuando los datos epidemiológicos locales demuestren una ausencia de altos niveles de resistencia a penicilina en *S. pneumoniae* invasivo. Debe prescribirse tratamiento empírico con una **cefalosporina de tercera generación** (ceftriaxona o cefotaxima) parenteral en lactantes y niños no plenamente inmunizados que se encuentren hospitalizados, en regiones en las que la epidemiología local de las cepas neumocócicas invasivas documente una resistencia generalizada a penicilina, o en lactantes y niños con infección grave, incluidos los que tengan empiema. No se ha demostrado que agentes no β -lactámicos, como la vancomicina, sean más eficaces que las cefalosporinas de tercera generación en el tratamiento de

Tabla 209.2 Comparación de las vacunas neumocócicas aprobadas en EE.UU.*

PROTEÍNA PORTADORA	POLISACÁRIDOS CAPSULARES NEUMOCÓCICOS	CASA FABRICANTE
Proteína CRM ₁₉₇ de difteria	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	Wyeth Lederle (PCV7, Prevnar)
Proteína CRM ₁₉₇ de difteria	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	Wyeth Lederle (PCV13, Prevnar 13)
Ninguna	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F	Sanofi Pasteur MSD (PPSV23, Pneumovax II)

*En negrita los serotipos VPC7.

la neumonía neumocócica, dado el grado de resistencia antimicrobiana observado en la actualidad en EE.UU.

Las dosis más altas de amoxicilina (80-100 mg/kg/24 horas) han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la otitis media causada por cepas no sensibles a penicilina. Si el paciente no mejora con el tratamiento antibiótico inicial, los fármacos alternativos deben ser activos contra neumococos no sensibles a la penicilina así como contra *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* productores de β-lactamasa. Estos antibióticos incluyen amoxicilina-ácido clavulánico oral a dosis altas (en la formulación 14:1 para reducir el riesgo de diarrea), cefdinir y cefpodoxima o cefuroxima orales; o un ciclo de 3 días de ceftriaxona intramuscular (i.m.) si el paciente no tolera el tratamiento por vía oral. El tratamiento empírico de la enfermedad neumocócica debe basarse en los patrones de sensibilidad en las comunidades específicas.

En el caso de individuos con reacciones alérgicas a la penicilina no tipo 1, se pueden usar cefalosporinas (a dosis estándar). En el caso de reacciones alérgicas tipo 1 (inmediatas, anafilácticas) a antibióticos β-lactámicos, las alternativas son clindamicina y levofloxacino, dependiendo del sitio de infección (p. ej., clindamicina en infecciones neumocócicas no meningitis). La TMP-SMX también se puede usar en cepas sensibles, pero la eritromicina (o macrólidos relacionados, como la azitromicina y la claritromicina) deben evitarse por sus altas tasas de resistencia.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende de la integridad de las defensas del huésped, de la virulencia y el número de microorganismos infectantes, de la edad del huésped, del lugar y la extensión de la infección y del inicio oportuno y adecuado del tratamiento. La tasa de mortalidad en la meningitis neumocócica es de aproximadamente un 10% en la mayoría de los estudios. La meningitis neumocócica da lugar a hipoacusia neurosensitiva en el 20-30% de los pacientes y puede producir otras secuelas neurológicas importantes, como parálisis, epilepsia, ceguera y déficits intelectuales.

PREVENCIÓN

Las VPC han dado lugar a una notable disminución de las INI en niños. Las VPC producen respuestas de anticuerpos protectoras en el 90% de los lactantes cuando se administran a los 2, 4 y 6 meses de edad, y se observan respuestas potenciadas manifestadas (p. ej., memoria inmunológica) cuando se administran dosis de las vacunas a los 12-15 meses de edad (tabla 209.2). En un gran estudio clínico se demostró que la VPC7 reduce la enfermedad invasiva causada por serotipos vacunales hasta en un 97%, y que reduce la enfermedad invasiva causada por todos los serotipos, incluidos los que no se hallan en la vacuna, en un 89%. Los niños que recibieron VPC7 tuvieron un 7% menos de episodios de otitis media aguda y se sometieron un 20% menos a la colocación de tubos de timpanostomía que los niños que no habían sido vacunados. Tras la vacunación con la VPC13, se ha observado una reducción del 64% en las INI causadas por serotipos vacunales, particularmente en niños menores de 5 años. El número de aislados neumocócicos y el porcentaje de aislados con alto nivel de resistencia a penicilina en cultivos de niños con otitis media o mastoiditis ha disminuido enormemente, fundamentalmente relacionado con la reducción de las infecciones por serotipo 19A. Tras la introducción de la VPC13 en EE.UU., se han reducido las tasas de hospitalización por neumonía neumocócica. El número de casos de meningitis neumocócica en niños no ha variado, pero la proporción de serotipos VPC13 ha disminuido. Además, las vacunas neumocócicas conjugadas reducen significativamente el estado de portador nasofaríngeo de los serotipos de las vacunas. Las VPC han disminuido significativamente las tasas de enfermedad neumocócica invasiva en niños con enfermedad de células falciformes, y los estudios sugieren una protección sustancial de los niños infectados por VIH y en los adultos esplenectomizados. Entre

Tabla 209.3

Calendario de vacunación de rutina recomendado para la vacuna neumocócica conjugada 13-valente (VPC13) en lactantes y niños que no hayan recibido dosis previas de la vacuna heptavalente (VPC7) o VPC13, por edad en la primera dosis; EE.UU., 2010

EDAD EN LA PRIMERA DOSIS (MESES)	SERIE PRIMARIA DE VPC13*	DOSIS DE RECUERDO DE VPC13†
2-6	3 dosis	1 dosis a los 12-15 meses de edad
7-11	2 dosis	1 dosis a los 12-15 meses de edad
12-23	2 dosis	—
24-59 (niños sanos)	1 dosis	—
24-71 (niños con ciertas enfermedades crónicas o inmunodepresión‡)	2 dosis	—

*El intervalo mínimo entre dosis es de 8 semanas, excepto en niños vacunados antes de los 12 meses de edad, en los que el intervalo mínimo entre dosis es de 4 semanas. La edad mínima para la administración de la primera dosis es de 6 semanas.

†Administrada al menos 8 semanas después de la dosis previa.

‡Véase la tabla 209.1.

De Centers for Disease Control and Prevention. Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children—Advisory Committee on Immunization Practices, MMWR 59(RR-11):1-18 (Table 8); 59:258-261, 2010 (Table 3).

los efectos secundarios descritos tras la administración de la VPC, se incluyen inflamación y eritema local y ligero aumento de la tasa de fiebre cuando se utiliza junto con otras vacunas infantiles.

Es impredecible la respuesta inmunitaria y la eficacia después de la administración de vacunas neumocócicas polisacáridas (PPSV23) en niños menores de 2 años de edad. La PPSV23 contiene polisacárido purificado de 23 serotipos neumocócicos, responsables de más del 95% de los casos de enfermedad invasiva. Es controvertida la eficacia clínica de la PPSV23 y los resultados han aportado resultados contradictorios.

Se recomienda la inmunización de todos los lactantes con la VPC13 en un calendario de inmunización primaria, de los lactantes previamente no vacunados y para la transición de los parcialmente vacunados con VPC7 (tabla 209.3). Los niños de alto riesgo de 2 años de edad o menores, como aquellos con asplenia; anemia falciforme; algunos tipos de inmunodeficiencia (p. ej., déficit de anticuerpos); infección por VIH; implante coclear; filtrado de LCR; diabetes mellitus y enfermedad pulmonar, cardiaca o renal crónica (incluido el síndrome nefrótico) también se benefician de la PPSV23 administrada después de los 2 años de edad tras una estimulación previa con las dosis pautadas de VPC13. Así, se recomienda que los niños mayores de 2 años con estas enfermedades de base reciban una vacunación suplementaria con PPSV23. Se recomienda una segunda dosis de PPSV23 5 años después de la primera en las personas mayores de 2 años inmunocomprometidas, con enfermedad de células falciformes o con asplenia funcional o anatómica. Se han realizado unas recomendaciones adicionales para niños de alto riesgo de edades comprendidas entre los 6 y los 18 años (tabla 209.4).

Tabla 209.4

Afecciones médicas u otras indicaciones para la administración de VPC13* e indicaciones para la administración de PPSV23† y revacunación en niños de edades comprendidas entre los 6 y los 18 años‡

GRUPO DE RIESGO	AFECCIÓN MÉDICA SUBYACENTE	VPC13 RECOMENDADA	PPSV23 RECOMENDADA	REVACUNACIÓN 5 AÑOS DESPUÉS DE LA PRIMERA DOSIS
Personas inmunocompetentes	Cardiopatía crónica§		✓	
	Neumopatía crónica		✓	
	Diabetes mellitus		✓	
	Fugas de líquido cefalorraquídeo	✓	✓	
	Implantes cocleares	✓	✓	
	Alcoholismo		✓	
	Hepatopatía crónica		✓	
Personas con asplenia anatómica o funcional	Fumadores de cigarrillos		✓	
	Enfermedad de células falciformes/otras hemoglobinas	✓	✓	✓
	Asplenia congénita o adquirida	✓	✓	✓
Personas inmunocomprometidas	Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas¶	✓	✓	✓
	Infección por el VIH	✓	✓	✓
	Insuficiencia renal crónica	✓	✓	✓
	Síndrome nefrótico	✓	✓	✓
	Leucemia	✓	✓	✓
	Linfoma	✓	✓	✓
	Enfermedad de Hodgkin	✓	✓	✓
	Neoplasia generalizada	✓	✓	✓
	Inmunosupresión iatrogénica**	✓	✓	✓
	Trasplante de órgano sólido	✓	✓	✓
Mieloma múltiple	Mieloma múltiple	✓	✓	✓

*Vacuna neumocócica conjugada 13-valente.

†Vacuna neumocócica polisacárida 23-valente.

‡Desde 2010 se ha recomendado que reciban la VPC13 los niños de 2-5 años de edad con afecciones crónicas (p. ej., cardiopatía, diabetes), afecciones con inmunocompromiso (p. ej., VIH), asplenia funcional o anatómica (incluida la enfermedad de células falciformes), fugas de líquido cefalorraquídeo o implantes cocleares, y que previamente no han recibido VPC13.

§Incluidas la insuficiencia cardiaca congestiva y miocardiopatías.

||Incluidos la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el enfisema y el asma.

¶Incluye deficiencia de linfocitos B (humoral) o de linfocitos T, deficiencias del complemento (sobre todo deficiencias de C1, C2, C3 y C4) y trastornos de la fagocitosis (excepto la enfermedad granulomatosa crónica).

**Enfermedades que requieren tratamiento con fármacos inmunosupresores, incluidos los corticoides sistémicos a largo plazo y la radioterapia.

De Centers for Disease Control and Prevention: Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 62:521-524, 2013.

La inmunización con las vacunas neumocócicas también previene la enfermedad neumocócica causada por los serotipos no vacunales que están serotípicamente relacionados con una cepa vacunal. Sin embargo, como las vacunas actuales no eliminan todas las infecciones neumocócicas invasivas, se recomienda la profilaxis con penicilina en los niños con alto riesgo de enfermedad invasiva, incluidos los que padecen asplenia o anemia falciforme. La penicilina V potásica oral (125 mg dos veces al día en niños menores de 3 años; 250 mg dos veces al día en niños de 3 años o mayores) disminuye la incidencia de septicemia neumocócica en los niños con anemia falciforme. La penicilina G benzatina i.m. una vez al mes (600.000 U cada 3-4 semanas en los niños que pesan menos de 27 kg; 1.200.000 U cada 3-4 semanas en los niños de 27 kg o más) también confiere una profilaxis adecuada. La eritromicina puede emplearse en los niños con alergia a la penicilina, pero su eficacia no está probada. La profilaxis en la anemia falciforme se ha interrumpido con seguridad a la edad de 5 años en los niños que han recibido todas las dosis vacunales recomendadas y que no han sufrido enfermedad neumocócica invasiva. La profilaxis suele administrarse al menos 2 años después de la esplenectomía o hasta los 5 años de edad. No se ha demostrado su eficacia en los niños mayores de 5 años ni en los adolescentes. Si se emplea profilaxis antibiótica por vía oral, hay que potenciar el buen cumplimiento terapéutico.

Dado el rápido surgimiento de neumocos resistentes a penicilina, sobre todo en los niños bajo tratamiento a largo plazo con dosis bajas, la profilaxis no resulta fiable para prevenir la enfermedad. Los niños de alto riesgo con fiebre deben ser evaluados de forma rápida y tratados, independientemente de su historia vacunal o de la profilaxis con penicilina.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 210

Estreptococo del grupo A

Stanford T. Shulman y Caroline H. Reuter

El estreptococo del grupo A (EGA), también conocido como *Streptococcus pyogenes*, es una causa frecuente de infección de la vía respiratoria superior (faringitis) y de la piel (impétigo, pioderma) en los niños; con menor frecuencia, causa celulitis perianal, vaginitis, septicemia, neumonía, endocarditis, pericarditis, osteomielitis, artritis infecciosa, miositis, celulitis, onfalitis y otras infecciones. Este microorganismo causa también entidades clínicas distintivas (la escarlatina y la erisipela), así como el síndrome del shock tóxico estreptocócico y la fascitis necrosante monomicrobiana. El EGA también origina dos complicaciones no supurativas potencialmente graves: la fiebre reumática (v. caps. 210.1 y 465) y la glomerulonefritis aguda (v. cap. 537.4).

ETIOLOGÍA

Los estreptococos del grupo A son bacterias grampositivas con forma cocoide que tienden a crecer en cadenas. Se clasifican de forma amplia, según su actividad hemolítica en los hemáticos de mamífero (típicamente de carnero). La zona de hemólisis completa que rodea a las colonias crecidas en agar sangre distingue las especies β-hemolíticas (hemólisis completa) de las α-hemolíticas (hemólisis parcial o verde) y las γ (no hemolíticas). Los

estreptococos β -hemolíticos pueden dividirse en grupos según el polisacárido específico de grupo (**hidrato de carbono C de Lancefield**), que se localiza en la pared celular de la bacteria. Se han identificado más de 20 grupos serológicos, designados con las letras A-V. El grupaje serológico con el método de Lancefield es muy preciso, pero los microorganismos del grupo A se pueden identificar más rápidamente por cualquiera de los muchos procedimientos de aglutinación en látex, coaglutinación, pruebas moleculares o enzimoinmunoanálisis. Las cepas del grupo A también pueden diferenciarse de los otros grupos por su diferente sensibilidad a bacitracina. Un disco con 0,04 unidades de bacitracina inhibe el crecimiento de la mayoría de las cepas del grupo A, mientras que los otros grupos, en general, son resistentes a este antibiótico. Este método tiene una exactitud de aproximadamente el 95%. Los EGA pueden subdividirse en más de 220 serotipos en función del antígeno **proteína M**, que se localiza en la superficie celular y en las fibrillas que se proyectan desde el borde externo de la célula. En la actualidad, un planteamiento molecular de tipificación de la proteína M de los aislados de EGA mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se basa en la secuenciación de la porción terminal del gen *emm* del EGA que codifica la proteína M. Empleando la tipificación *emm*, se han identificado más de 220 tipos M distintos, con una excelente correlación entre los serotipos conocidos y los tipos *emm*. Los tipos *emm* pueden agruparse en *clusters* de *emm* que comparten propiedades estructurales y de unión. La inmunidad se basa en gran medida en la actividad opsónica tipo-específica de los anticuerpos anti-M.

La serotipificación M/*emm* es de gran valor en los estudios epidemiológicos; de hecho, algunas enfermedades específicas por estreptococo del grupo A tienden a asociarse con ciertos tipos M. Los tipos 1, 12, 28, 4, 3 y 2 (en este orden) son las causas más comunes de faringitis estreptocócicas no complicadas en EE.UU. Los tipos M habitualmente asociados con faringitis rara vez son causa de infección cutánea, y los tipos M que se asocian con infecciones cutáneas rara vez son causa de faringitis. Unas pocas cepas **faríngeas** (p. ej., tipo M 12) se asocian con glomerulonefritis, pero muchas más cepas **cutáneas** (p. ej., tipos M 49, 55, 57 y 60) se consideran nefritogénicas. Varios serotipos faríngeos (p. ej., tipos M 1, 3, 5, 6, 18 y 29), pero ninguna de las cepas cutáneas, se asocian con **fiebre reumática aguda** en Norteamérica. El potencial reumatógeno no depende únicamente del serotipo, sino que es probablemente una característica de cepas específicas dentro de varios serotipos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los seres humanos constituyos el reservorio natural de EGA. Estas bacterias son muy transmisibles y pueden ocasionar enfermedad en individuos normales de todas las edades que no tengan inmunidad tipo-específica contra el serotipo implicado. En los neonatos es una enfermedad rara en los países desarrollados, probablemente debido a los anticuerpos maternos adquiridos. La incidencia de infecciones faríngeas es mayor entre los niños de 5-15 años, especialmente en los escolares más pequeños. Estas infecciones son más frecuentes en las regiones del norte de EE.UU., en particular durante el invierno y el principio de la primavera. Los niños con faringitis aguda no tratada diseminan el EGA a través de las gotitas de saliva de la vía respiratoria y de las secreciones nasales. La transmisión se ve favorecida por el contacto estrecho, por lo que el colegio, los barracones militares y el hogar constituyen ambientes de importante diseminación. El periodo de incubación de la faringitis es de 2-5 días. Los últimos datos sugieren que el EGA tiene potencial para convertirse en un patógeno importante de la vía respiratoria superior y para producir brotes de enfermedad en guarderías. Los alimentos contaminados con EGA ocasionalmente pueden producir brotes agudos de faringoamigdalitis. Los niños dejan de ser infectivos, en general, 24 horas después del inicio del tratamiento antibiótico adecuado. Los portadores faríngeos crónicos del EGA rara vez transmiten ese microorganismo a los demás.

El **pioderma estreptocócico (impétigo)** se produce con mayor frecuencia durante el verano y en climas templados, o durante todo el año en climas cálidos, cuando se expone la piel y se producen abrasiones y picaduras de insectos (v. cap. 685). La colonización de la piel sana por el EGA suele preceder al desarrollo del impétigo. Debido a que el EGA no puede penetrar la piel intacta, las lesiones impetiginosas y otras infecciones cutáneas se suelen dar en las localizaciones de lesiones abiertas (p. ej., picaduras de insectos, heridas traumáticas o quemaduras). Aunque los serotipos que causan el impétigo pueden colonizar la faringe, la diseminación se produce, por lo general, de piel a piel, no por vía respiratoria. Las uñas de las manos y la región perianal pueden ser asiento de EGA y desempeñar un papel en la diseminación del impétigo. Es frecuente encontrar casos múltiples de impétigo en la misma familia. Tanto el impétigo

como la faringitis se producen con más frecuencia en niños que viven en condiciones de hacinamiento y falta de higiene.

En las últimas décadas ha aumentado la incidencia de infecciones estreptocócicas del grupo A **invasivas graves**, como la bacteriemia, el síndrome del shock tóxico estreptocócico y la fascitis necrosante. La incidencia parece ser mayor en los más pequeños y en los ancianos. Antes del empleo de rutina de la vacuna de la varicela, el factor de riesgo de infección invasiva por EGA identificado con más frecuencia en los niños era la varicela. Otros factores de riesgo son la diabetes mellitus, la infección por VIH, el consumo de drogas por vía intravenosa y la enfermedad pulmonar o cardíaca crónica. En casi un 50% de los casos de infección invasiva grave por EGA se desconoce la puerta de entrada; en la mayoría de ellos se cree que es la piel o, con mucha menor frecuencia, las membranas mucosas. Rara vez una faringitis por EGA clínicamente manifiesta se sigue de una enfermedad invasiva grave.

PATOGENIA

La virulencia de los estreptococos del grupo A depende principalmente de la proteína M; las cepas ricas en esta proteína resisten a la fagocitosis en sangre humana fresca, mientras que las cepas M-negativas no son resistentes. La proteína M estimula la producción de anticuerpos opsonofagocíticos protectores que son tipo-específicos y protegen frente a la infección por un tipo M homólogo pero mucho menos frente a otros tipos M. Por tanto, durante la infancia y la adolescencia son frecuentes las infecciones por múltiples estreptococos del grupo A atribuibles a tipos M distintos. En la edad adulta, los individuos probablemente son inmunes a muchos de los tipos M frecuentes en el medio ambiente.

El EGA produce una gran variedad de enzimas extracelulares y toxinas, incluidas las toxinas eritrogénicas (conocidas como *exotoxinas pirogénicas estreptocócicas*). Las **exotoxinas pirogénicas estreptocócicas A, C y SSA**, solas o en combinación, son responsables del **exantema de la escarlatina** y son elaboradas por estreptococos que contienen un bacteriófago particular. Estas exotoxinas estimulan la formación de anticuerpos antitoxina específicos, que proporcionan inmunidad contra el exantema escarlatiniforme pero no contra otras infecciones estreptocócicas. Los EGA pueden producir hasta 12 exotoxinas pirogénicas diferentes y son posibles brotes repetidos de escarlatina. Las mutaciones en genes promotoras de varios genes de virulencia, incluidas las exotoxinas pirogénicas, así como algunas exotoxinas recientemente descubiertas, parecen estar implicadas en la patogenia de la enfermedad estreptocócica del grupo A invasiva, incluido el síndrome del shock tóxico estreptocócico.

Aún no se ha establecido la importancia de otras toxinas y enzimas estreptocócicas en las enfermedades humanas. Muchas de estas sustancias extracelulares también son antigénicas y estimulan la producción de anticuerpos tras la infección. Sin embargo, estos anticuerpos no confieren inmunidad. Es útil medirlos para establecer evidencia de una infección estreptocócica reciente, con el fin de ayudar a realizar el diagnóstico de enfermedades postinfecciosas. Las pruebas de anticuerpos antiestreptolisin O y anti-ADNase B son las determinaciones de anticuerpos que se utilizan con más frecuencia. Debido a que la respuesta inmunitaria a los antígenos extracelulares varía entre los individuos, así como con el lugar de infección, a veces es necesario medir otros anticuerpos estreptocócicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones por EGA más frecuentes afectan a la vía respiratoria, la piel y los tejidos blandos.

Infecciones de la vía respiratoria

El EGA es una causa importante de **faringitis aguda** (v. cap. 409) y neumonía (v. cap. 428).

Escarlatina

La escarlatina es una faringitis asociada a un exantema característico causada por EGA productor de **exotoxina pirogénica** (toxina eritrogénica) en individuos que no disponen de anticuerpos antitoxina. Esta enfermedad aparece con menos frecuencia y es menos virulenta que en el pasado, pero su incidencia es cíclica y depende de la prevalencia de las cepas productoras de toxinas y del estado inmunitario de la población. Las vías de transmisión, la distribución por edades y otras características epidemiológicas son similares a las de la faringitis por estreptococo del grupo A.

El exantema aparece a las 24-48 horas tras el inicio de los síntomas, pero también puede constituir uno de los primeros signos de la enfermedad (fig. 210.1A). Habitualmente, empieza alrededor del cuello y se extiende por el tronco y las extremidades. Se trata de una erupción difusa,



Fig. 210.1 Escarlatina. **A**, Exantema punteado, eritematoso (segundo día). **B**, Lengua blanca aframbuesada (primer día). **C**, Lengua roja aframbuesada (tercer día). (Por cortesía del Dr. Franklin H. Top, Professor and Head of the Department of Hygiene and Preventive Medicine, State University of Iowa, College of Medicine, Iowa City, IA; y Parke, Davis & Company's Therapeutic Notes. De Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL: Krugman's infectious diseases of children, ed 11, Philadelphia, 2004, Mosby, Plate 53.)

eritematosa, papular, que produce una coloración roja intensa de la piel, que se blanquea a la presión. En general, es más intensa a lo largo del pliegue del codo, las axilas y las ingles (líneas de Pastia). La piel adquiere un aspecto anserino y se vuelve áspera al tacto. Las mejillas están con frecuencia eritematosas y se observa palidez alrededor de la boca. Al cabo de 3-4 días, el exantema empieza a apagarse y aparece una **descamación**, primero en la cara y que luego progresó caudalmente, con un aspecto similar a la descamación que se produce tras una quemadura solar leve. En ocasiones puede producirse una descamación en sábana alrededor de los márgenes libres de las uñas, las palmas y las plantas. La exploración faríngea de un paciente con escarlatina muestra los mismos hallazgos que en las faringitis por estreptococos del grupo A. Además, la lengua suele ser saburral y presentar papillas engrosadas (fig. 210.1B). Tras la descamación, las papillas enrojecidas se hacen prominentes y la lengua adquiere un aspecto aframbuesado (fig. 210.1C).

La escarlatina típica no resulta difícil de diagnosticar; sin embargo, la forma leve, con hallazgos faríngeos equívocos, puede confundirse con exantemas virales, enfermedad de Kawasaki y erupciones relacionadas con fármacos. Las infecciones estafilocócicas a veces se asocian con un exantema escarlatiniforme. Suele resultar de bastante ayuda el antecedente de exposición reciente a una infección por EGA. La identificación de un EGA en la faringe confirma el diagnóstico.

Impétigo

Tradicionalmente, el impétigo (o pioderma) se ha clasificado en dos formas clínicas: ampolloso y no ampolloso (v. cap. 685). La forma más frecuente es el **impétigo no ampolloso**. Se trata de una infección superficial de la piel que, en un principio, aparece como una lesión papulovesicular discreta rodeada por un área localizada de eritema. Rápidamente, las vesículas se vuelven purulentas y se cubren de una costra gruesa confluyente de color ambar que da la impresión de estar adherida a la piel. Las lesiones pueden aparecer en cualquier localización, pero son más frecuentes en la cara y las extremidades. Sin tratamiento, el impétigo no ampolloso se comporta como una enfermedad leve pero crónica; se extiende con frecuencia a otras partes del cuerpo, aunque en ocasiones es autolimitada. Es habitual encontrar **linfadenitis** regional. No suele acompañarse de fiebre ni otros síntomas o signos sistémicos. En las infecciones activas por EGA de la nasofaringe se observan excoriaciones impetiginizadas alrededor de la nariz, sobre todo en los niños pequeños. No obstante, el impétigo rara vez se asocia a una infección estreptocócica clara de las vías respiratorias superiores.

El **impétigo ampolloso** es menos frecuente y se suele producir en neonatos y en lactantes pequeños. Se caracteriza por ampollas flácidas transparentes, en general de menos de 3 cm de diámetro, que aparecen sobre

Tabla 210.1 Definición del síndrome del shock tóxico estreptocócico

CRITERIOS CLÍNICOS

Hipotensión y dos o más de los siguientes:

- Disfunción renal
- Coagulopatía
- Afectación hepática
- Síndrome de dificultad respiratoria del adulto
- Exantema eritematoso macular generalizado
- Necrosis de tejidos blandos

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Criterios clínicos más estreptococo del grupo A aislado en una localización normalmente estéril

DIAGNÓSTICO PROBABLE

Criterios clínicos más estreptococo del grupo A aislado en una localización normalmente no estéril

piel previamente sana. La distribución habitual incluye la cara, las nalgas, el tronco y el perineo.

Aunque tradicionalmente se ha considerado que *Staphylococcus aureus* era el único patógeno responsable del impétigo ampolloso, ha existido cierta confusión en torno a los microorganismos responsables del impétigo no ampolloso. En la mayoría de los casos de este tipo de impétigo, se aíslla EGA o *S. aureus*, o bien una combinación de ambos microorganismos. Los primeros estudios sugerían que el EGA era el agente causal de la mayoría de los casos de impétigo no ampolloso, y que *S. aureus* no era más que un invasor secundario. Sin embargo, *S. aureus* ha aparecido recientemente como agente causal en la mayoría de los casos de impétigo no ampolloso. La única forma de distinguir el impétigo no ampolloso por *S. aureus* del causado por EGA es el cultivo de las lesiones.

Erisipela

La erisipela es, en la actualidad, una infección aguda por EGA relativamente rara que afecta a las capas profundas de la piel y al tejido conjuntivo subyacente. La piel sobre la zona afectada presenta inflamación y enrojecimiento, y es dolorosa. A veces hay ampollas superficiales. El signo más característico es un borde claramente definido y ligeramente elevado. En ocasiones, desde los márgenes de la lesión, se proyectan líneas rojizas de linfangitis. El comienzo es súbito y suele presentar signos y síntomas de infección sistémica, como fiebre alta. Los cultivos obtenidos por medio de aspirado con aguja del borde de avance de la lesión suelen revelar el agente causal.

Dermatitis perianal

La dermatitis perianal, también llamada celulitis perianal o **enfermedad perianal estreptocócica**, es una entidad diferenciada caracterizada por un eritema perianal bien delimitado, asociado con prurito anal, defecación dolorosa y, ocasionalmente, heces manchadas con hilos de sangre. La mayoría de los pacientes son niños de 2 a 7 años (intervalo: 18 días a 12 años). La exploración muestra un eritema perianal de color entre rosa y rojo intenso, no elevado, con márgenes bien delimitados, que se extiende hasta 2 cm desde el ano. El eritema puede afectar también a la vulva y la vagina. Las lesiones pueden ser muy dolorosas y, especialmente cuando son crónicas, pueden dar lugar a fisuras y sangrados. Los síntomas sistémicos y la fiebre no suelen ser habituales. El cultivo o una prueba estreptocócica rápida de una muestra perianal obtenida con torunda mostrará los estreptococos del grupo A o detectará el antígeno.

Vaginitis

El EGA es una causa frecuente de vaginitis en las niñas prepúberes (v. cap. 564). Las pacientes presentan un flujo seroso, un marcado eritema e irritación vulvar, que se acompaña de molestias al caminar y al orinar.

Enfermedad invasiva grave

La infección invasiva por EGA se define por el aislamiento de EGA en una localización corporal normalmente estéril, e incluye tres síndromes que se superponen. El primero es el **síndrome del shock tóxico (SST)** por EGA, que se diferencia de otros tipos de infecciones invasivas por EGA por la presencia de *shock* y fallo multiorgánico en estadios evolutivos tempranos de la infección (tabla 210.1). El segundo es la **fascitis necrosante**

por EGA, caracterizada por una necrosis local extensa del tejido blando subcutáneo y de la piel. El tercero es el grupo de **infecciones focales y sistémicas** que no reúnen criterios de SST ni de fascitis necrosante, y que incluye bacteriemia sin foco identificable, meningitis, neumonía, peritonitis, septicemia puerperal, osteomielitis, artritis infecciosa, miositis e infecciones de heridas quirúrgicas. El SST por EGA, la fascitis necrosante y las infecciones focales y sistémicas pueden estar presentes en cualquier combinación.

El mecanismo patogénico responsable de las infecciones invasivas graves por EGA, incluidos el SST estreptocócico y la fascitis necrosante, aún no se han definido por completo, pero se sospecha con fuerza que hay una asociación con exotoxinas pirogénicas estreptocócicas. Al menos dos de las tres exotoxinas pirogénicas estreptocócicas originales (A y C), las exotoxinas recientemente descubiertas y las que quedan aún por descubrir actúan como **superantígenos** que estimulan una activación y una proliferación intensas de los linfocitos T y de los macrófagos, que resultan en la producción de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias. Estas citocinas son capaces de inducir *shock* y lesión tisular, y se cree que median en muchas de las manifestaciones clínicas de las infecciones invasivas graves por EGA.

DIAGNÓSTICO

Al decidir si se debe realizar una prueba microbiológica en un paciente con faringitis aguda, se deben tener en cuenta la clínica y la epidemiología. Suele resultar útil el antecedente de contacto con un caso bien documentado de faringitis por EGA, así como una alerta de alta prevalencia de infecciones por EGA en la comunidad. Los signos y los síntomas de las faringitis estreptocócicas y no estreptocócicas se superponen demasiado como para permitir una precisión diagnóstica suficiente solamente a partir de la clínica. El diagnóstico clínico de certeza de las faringitis por EGA no lo pueden hacer con razonable exactitud ni siquiera los profesionales clínicos más experimentados, por lo que se requiere una confirmación de laboratorio; la única excepción a esta afirmación son los pacientes con manifiestos signos y síntomas virales (p. ej., rinorrea, tos, úlceras bucales y ronquera) que, por lo general, no necesitan una prueba diagnóstica.

La prueba estándar para la documentación de la presencia de EGA y para la confirmación del diagnóstico clínico de faringitis estreptocócica aguda sigue siendo el cultivo faríngeo, en una placa de agar sangre de carnero, de una muestra obtenida con torunda. Cuando se realiza de manera correcta, un único cultivo faríngeo tiene una sensibilidad del 90-95% para la detección de EGA en la faringe.

La desventaja significativa de este cultivo es el retraso (mínimo 24 horas) en la obtención de los resultados. Se dispone de pruebas de **detección rápida de antígenos de estreptococo** para la identificación de EGA directamente del escobillado faríngeo. Respecto al cultivo, estas pruebas ofrecen la ventaja de la velocidad de obtención de resultados, con frecuencia en menos de 10-15 minutos. La identificación y el tratamiento rápidos de las faringitis estreptocócicas pueden reducir el riesgo de transmisión del estreptococo, lo que permite una pronta reincorporación del paciente a la escuela o al trabajo y reduce la morbilidad aguda por esta dolencia.

Casi todas las pruebas de detección rápida de antígenos tienen una especificidad de más del 95% cuando se comparan con los cultivos en agar sangre. Los falsos positivos son muy raros, por lo que se pueden tomar decisiones terapéuticas basadas en una prueba de resultado positivo con total confianza. Sin embargo, la sensibilidad de estas pruebas es del 80-90%, a veces inferior, al compararlas con los cultivos en agar sangre. Así pues, una prueba rápida negativa no excluye completamente la presencia de EGA, y debe realizarse un cultivo faríngeo de confirmación en niños y adolescentes, pero no necesariamente en adultos, que presentan un riesgo excepcionalmente bajo de desarrollo de fiebre reumática aguda. No se dispone de estudios definitivos para determinar si algunas pruebas de detección antigenica rápida son significativamente más sensibles que otras y si cualquiera de estas pruebas es lo suficientemente sensible para utilizarse de modo habitual en niños y adolescentes sin confirmación por cultivo faríngeo de resultados negativos en las pruebas. Algunos expertos creen que los médicos que emplean una prueba de detección antigenica rápida sin respaldo de cultivo deben comparar los resultados de dicha prueba específica con los cultivos faríngeos para confirmar una sensibilidad adecuada en su práctica clínica.

Algunos laboratorios de microbiología han sustituido métodos de cultivo por métodos moleculares específicos para EGA, rápidos y muy sensibles y específicos. Estos métodos moleculares incluyen PCR y amplificaciones de ácidos nucleicos con amplificación isotérmica mediada por bucle. Los métodos de **amplificación isotérmica mediada por bucle** tienen una sensibilidad de hasta el 100% y una especificidad de más del 96% comparados con los

cultivos o la PCR. Esta alta sensibilidad puede dar lugar a un número elevado de resultados positivos que, a su vez, puede contribuir a la identificación de más pacientes con colonización asintomática por EGA y al uso innecesario de antibióticos. Sin embargo, la rapidez de los resultados (en ocasiones menos de 10 minutos) garantiza un inicio rápido de la antibioterapia dirigida en los pacientes con faringitis por EGA.

La infección por EGA también puede diagnosticarse de forma retrospectiva por una elevación o un aumento en el título de anticuerpos antiestreptocócicos. La prueba de **antiestreptolisina O** es la prueba serológica más empleada. No es específica del estreptococo del grupo A, ya que también los estreptococos de los grupos C y G producen antiestreptolisina O. La respuesta a la antiestreptolisina O después de una infección estreptocócica cutánea puede ser débil. Por el contrario, las respuestas anti-ADNase B están generalmente presentes después de una infección, tanto cutánea como faríngea. Un aumento significativo de anticuerpos se suele definir como un incremento en el título de dos o más aumentos de dilución (aumento de cuatro o más veces) entre las muestras de la fase aguda y las de la fase de convalecencia, independientemente del valor del título de anticuerpos. Con frecuencia, los médicos interpretan de modo erróneo los títulos de anticuerpos debido a que no tienen en cuenta que los niveles normales de estos anticuerpos son sustancialmente mayores en los niños en edad escolar que en los adultos. Las pruebas de antiestreptolisina O y anti-ADNase B son pruebas de neutralización. Las pruebas más modernas utilizan ensayos de **aglutinación con látex** o nefelométricos. Lamentablemente, estas nuevas pruebas, con frecuencia, no han sido bien estandarizadas frente a los ensayos de neutralización tradicionales. Los médicos deben tener en cuenta estos posibles problemas al interpretar los resultados de las pruebas serológicas estreptocócicas.

Una **prueba de aglutinación en porta** comercializada para la detección de anticuerpos frente a varios抗原s estreptocócicos es el Streptozyme test (Wampole Laboratories, Stamford, CT). La estandarización y la reproducibilidad de esta prueba son mucho menores que las de otras pruebas de anticuerpos, y no debe utilizarse como prueba de demostración de una infección precedente por EGA.

Diagnóstico diferencial

Los virus son la causa más frecuente de faringitis aguda en niños. Los virus respiratorios como el virus de la gripe, el virus parainfluenza, el rinovirus, el coronavirus, el adenovirus y el virus respiratorio sincitial son causas frecuentes de faringitis aguda. Otras causas virales de faringitis aguda son los enterovirus y el virus del herpes simple. El virus de Epstein-Barr constituye una causa frecuente de faringitis aguda que se acompaña de otras manifestaciones clínicas de mononucleosis infecciosa (p. ej., esplenomegalia, linfadenopatía generalizada). Las infecciones sistémicas por otros agentes virales como citomegalovirus, virus de la rubéola, virus del sarampión y VIH se pueden asociar con faringitis aguda.

El EGA es, con diferencia, la causa más frecuente de faringitis bacteriana; es responsable del 15-30% de los casos de faringitis aguda en niños y, en una menor proporción, en adultos. Los estreptococos β-hemolíticos de los grupos C y G también son capaces de producir faringitis aguda, típicamente en adolescentes y adultos jóvenes (v. cap. 212). *Arcanobacterium haemolyticum* y *Fusobacterium necrophorum* son otras causas menos frecuentes. *Neisseria gonorrhoeae*, en ocasiones, produce faringitis aguda en adolescentes sexualmente activos. Otras bacterias como *Francisella tularensis* y *Yersinia enterocolitica*, así como infecciones anaerobias mixtas (angina de Vincent), son causas raras de faringitis aguda. *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae* se han identificado como causantes de faringitis aguda, especialmente en adultos. *Corynebacterium diphtheriae* puede ser causa seria de faringitis, aunque es raro debido a la inmunización universal (v. cap. 214). No se ha establecido el papel etiológico de otras bacterias en la faringitis, como *S. aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, pese a que aparecen con frecuencia en los cultivos faríngeos en niños con faringitis aguda, ya que frecuentemente se aíslan en niños sanos.

La faringitis por EGA es la única causa común de faringitis aguda en la que el tratamiento antibiótico está claramente indicado. Por tanto, ante un paciente con faringitis aguda, la decisión que debe tomarse es si se trata de una faringitis atribuible a EGA o no.

TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico de la faringitis por EGA previene la **fiebre reumática** (FR) aguda, acorta la evolución de la enfermedad, reduce la transmisión entre individuos y previene las complicaciones supurativas. *Los casos que se presentan como escarlatina clásica se deben tratar inmediatamente, pero en la mayoría de los casos, que presentan una clínica menos definida, se debe esperar*

a tener algún tipo de confirmación de laboratorio, mediante cultivo faríngeo, prueba molecular o una prueba de detección rápida de antígenos. Las pruebas de detección rápida de antígenos, debido a su gran especificidad, han hecho posible el inicio del tratamiento antibiótico inmediato en aquellos pacientes que presentan resultados positivos.

El EGA es extremadamente sensible a la penicilina y las cefalosporinas, y no se han encontrado cepas resistentes. Por tanto, la penicilina o la amoxicilina son los fármacos de elección (excepto en alérgicos) en las infecciones faríngeas y en las complicaciones supurativas. Se recomienda la penicilina V oral (250 mg/dosis dos o tres veces al día para niños que pesen 27 kg o menos, y 500 mg/dosis dos o tres veces al día para niños que pesen más de 27 kg) durante **10 días**. Se debe tomar durante los 10 días completos, aunque la mejoría sintomática ya se empieza a sentir a los 3-4 días. Se prefiere la penicilina V (fenoximetilpenicilina) a la penicilina G, porque se puede administrar sin tener en cuenta las comidas. El problema principal con el tratamiento oral es el riesgo de abandono antes de cumplir los 10 días. Por este motivo, cuando se prescribe tratamiento oral, hay que hacer énfasis en la necesidad de completar el ciclo. Si parece que los padres del paciente no van a ser capaces de cumplir con la terapia oral por desorganización familiar, dificultad en la comprensión u otras razones, está indicado el tratamiento parenteral. El tratamiento más eficaz, y habitualmente más práctico, es la administración de una sola dosis intramuscular (i.m.) de penicilina G benzatina (600.000 UI para niños que pesen 27 kg o menos, 1,2 millones de UI para niños que pesen más de 27 kg). Entre las desventajas se incluyen las molestias en el lugar de la inyección, que pueden durar varios días, y la posibilidad de inyectar el fármaco en los nervios o vasos sanguíneos si no se administra de manera correcta. La reacción local se minimiza al combinar, en una misma inyección, la penicilina G benzatina con la penicilina G procaína, aunque se debe garantizar una dosis adecuada de penicilina G benzatina.

En varios estudios clínicos comparativos se ha demostrado que la amoxicilina una vez al día (50 mg/kg, máximo 1.000 mg) durante 10 días es eficaz en el tratamiento de la faringitis por EGA. Este agente, con un espectro algo mayor, tiene la ventaja de la administración de una dosis al día, lo que puede favorecer el cumplimiento. Además, la amoxicilina es relativamente barata y tiene un sabor considerablemente mejor que el de la suspensión de penicilina V.

Se recomienda un ciclo de 10 días de una cefalosporina de espectro reducido en la mayoría de los individuos **alérgicos a la penicilina**. Se ha sugerido que un ciclo de 10 días con una cefalosporina oral es mejor que 10 días de penicilina oral para la erradicación del EGA de la faringe. El análisis de estos datos sugiere que la diferencia en la erradicación es el resultado principalmente de una mayor tasa de erradicación de portadores incluidos involuntariamente en estos estudios clínicos. Algunas personas alérgicas a la penicilina (hasta el 10%) son también alérgicas a las cefalosporinas, y se debe evitar emplear estos agentes en pacientes con hipersensibilidad inmediata (de tipo anafiláctico) a la penicilina. La mayoría de las cefalosporinas orales de amplio espectro son considerablemente más caras que la penicilina o la amoxicilina, y tienen una mayor probabilidad de seleccionar flora resistente a antibióticos.

La clindamicina oral es un agente apropiado para tratar a los pacientes alérgicos a la penicilina; la resistencia a la clindamicina entre los aislados de EGA en EE.UU. es, en la actualidad, de aproximadamente solo un 1%. Un **macrólido** oral (eritromicina o claritromicina) o un **azálido** (azitromicina) son también agentes apropiados para los pacientes alérgicos a la penicilina. Está indicado un ciclo de 10 días de tratamiento, excepto para la azitromicina, que se administra a razón de 12 mg/kg una vez al día durante 5 días. La eritromicina se asocia con unas tasas considerablemente más elevadas de efectos secundarios gastrointestinales que otros agentes. En los últimos años, las tasas de resistencia a macrólidos entre los aislados faríngeos de EGA en la mayoría de las regiones de EE.UU. han sido de aproximadamente un 5-8%. Las sulfamidas y las tetraciclinas no están indicadas para el tratamiento de las faringitis por EGA. Sin embargo, los estudios con trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMX) han observado una elevada actividad *in vitro* contra EGA, comparable a la penicilina i.m. en ensayos clínicos sobre impérito por EGA.

La mayoría de los antibióticos deben administrarse durante 10 días para lograr tasas de erradicación faríngea máximas y prevención de la FR, aunque algunos antibióticos nuevos obtienen tasas de curación clínica y bacteriológica similares administrados durante 5 días o menos. Sin embargo, carecemos de resultados definitivos de estudios comparativos como para autorizar el empleo de estos ciclos cortos de antibiótico oral. Por tanto, no entran dentro de las recomendaciones actuales. Además, estos antibióticos tienen un espectro más amplio que la penicilina, y la mayoría de ellos, incluso administrados durante menos días, son más caros.

La mayoría de los pacientes con faringitis por EGA responden clínicamente al tratamiento antimicrobiano y el EGA queda erradicado de la faringe. Están indicados los cultivos faríngeos postratamiento solo en los relativamente pocos pacientes que permanecen sintomáticos, en aquellos cuyos síntomas recurren o en los que han tenido FR o cardiopatía reumática y corren, por tanto, un riesgo inusualmente alto de recurrencia.

El tratamiento antibiótico de los pacientes con un impérito no ampolloso puede prevenir la extensión local de las lesiones, la diseminación hacia otros focos infecciosos y la transmisión de la infección. Sin embargo, la capacidad del tratamiento antibiótico de prevenir la glomerulonefritis postestreptocócica aún no se ha demostrado definitivamente. Los pacientes con pocas lesiones superficiales aisladas y sin signos sistémicos pueden ser tratados con antibioterapia tópica. La **mupirocina** es un fármaco seguro y eficaz que se ha convertido en el tratamiento tópico de elección. Si existen numerosas lesiones y signos de afectación sistémica, se requiere tratamiento oral con cobertura de EGA y *S. aureus*. Dada la rápida aparición de resistencias de *S. aureus* a la meticilina en muchas comunidades, debe considerarse el uso de clindamicina sola o de una combinación con TMP-SMX y amoxicilina como tratamiento de primera línea. La cefuroxima oral es un tratamiento eficaz de la enfermedad estreptocócica perianal.

Consideraciones teóricas y datos experimentales sugieren que la **clindamicina** intravenosa es un fármaco más eficaz en el tratamiento de las infecciones invasivas graves por EGA que la penicilina i.v. Sin embargo, como aproximadamente un 1% de los EGA aislados en EE.UU. son resistentes a la clindamicina, esta debe utilizarse inicialmente junto con penicilina hasta que se conozca la sensibilidad a la clindamicina del caso en concreto. Si se sospecha una **fascitis necrosante**, se debe realizar una exploración quirúrgica o tomar una biopsia de forma inmediata para identificar una infección de tejidos blandos que, en caso de aparecer, debe ser desbridada en el acto. Los pacientes con **SST estreptocócico** requieren fluidoterapia intensiva y precoz; tratamiento, si se precisa, de la insuficiencia cardíaca o respiratoria; y prevención del fallo multiorgánico. Existen datos limitados que sugieren que la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) puede ser eficaz como adyuvante en el tratamiento del SST.

COMPLICACIONES

En la era preantibiótica eran extraordinariamente frecuentes las complicaciones supurativas debidas a la extensión del EGA hacia estructuras adyacentes. Se siguen viendo estas complicaciones en los niños en los que la infección primaria ha pasado inadvertida o en los que el tratamiento para la faringitis no ha sido el adecuado; se trata de linfadenitis cervical, abscesos periamigdalinos, abscesos retrofaríngeos, otitis media, mastoiditis y sinusitis. También puede producirse neumonía por EGA.

La FR aguda (v. cap. 210.1) y la **glomerulonefritis** aguda postestreptocócica (v. cap. 537.4) son secuelas no supurativas de las infecciones por EGA que se producen tras un periodo asintomático de latencia. Ambas se caracterizan por ser enfermedades alejadas del lugar de la infección estreptocócica primaria. La FR aguda y la glomerulonefritis aguda difieren en sus manifestaciones clínicas, epidemiología y morbilidad potencial. Además, la glomerulonefritis aguda sigue a una infección por EGA de la piel o de la vía respiratoria superior, mientras que la FR aguda tan solo se produce tras una infección de la vía respiratoria superior.

Artritis reactiva postestreptocócica

El término artritis reactiva postestreptocócica (ARPE) designa un síndrome caracterizado por una artritis aguda que sigue a un episodio de faringoamigdalitis estreptocócica en un paciente que no reúne todos los criterios diagnósticos de Jones de FR aguda. Aún no está claro si esta entidad representa un síndrome distinto o si se trata de una variante de la FR aguda. Aunque, en general, la ARPE afecta a las grandes articulaciones, como la artritis de la FR aguda, puede afectar también a las pequeñas articulaciones y al esqueleto axial, y es típicamente no migratoria, características distintas de la artritis de la FR aguda. El periodo de latencia entre el episodio de faringitis por EGA y la ARPE puede ser bastante más corto (generalmente menos de 10 días) que el periodo de latencia de la FR (por lo general 14-21 días). Contrariamente a la artritis de la FR aguda, la ARPE no responde de manera espectacular a la aspirina ni a otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Además, pocos pacientes con ARPE tienen fiebre superior a los 38 °C, comparados con los pacientes con FR. Pese a que en no más de la mitad de los pacientes con ARPE en los que se realiza cultivo faríngeo se aísbla EGA, todos presentan evidencia serológica de infección reciente por EGA. Dado que una muy pequeña proporción de pacientes con ARPE puede llegar a desarrollar una valvulopatía, estos pacientes deben ser observados cuidadosamente durante varios meses

en busca de datos clínicos de **carditis**. Algunos autores recomiendan que estos pacientes reciban profilaxis secundaria antiestreptocócica durante 1 año. Si no se observa el desarrollo de carditis, se interrumpe la profilaxis. Si se detecta valvulopatía, se debe clasificar al paciente como si hubiese sufrido una FR aguda y se continuará con la profilaxis secundaria adecuada para una FR.

Trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con *Streptococcus pyogenes*

El término *trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con Streptococcus pyogenes* (PANDAS) fue propuesto para un grupo de trastornos neuropsiquiátricos (originalmente trastornos obsesivo-compulsivos [TOC], tics y síndrome de la Tourette, o solo TOC o trastorno de la conducta alimentaria) para los que se ha emitido la hipótesis de una relación con las infecciones por EGA (v. cap. 37). Esta relación no ha sido demostrada. Se ha propuesto que este subgrupo de pacientes con TOC puede producir anticuerpos autoinmunes en respuesta a una infección por EGA que reaccionan de modo cruzado con el tejido cerebral, de modo similar a la respuesta inmunitaria que parece ser responsable de las manifestaciones de la **corea de Sydenham**. Se ha propuesto, asimismo, que la profilaxis secundaria que previene las recurrencias de la FR, incluida la corea de Sydenham, también puede ser eficaz en la prevención de las exacerbaciones de los TOC en estos pacientes, pero los estudios clínicos no lo han confirmado. También se ha propuesto que estos pacientes podrían beneficiarse de terapia inmunorreguladora, como la plasmaférésis o la IgIV, pero estas modalidades no demostradas deben utilizarse solamente en un estudio de investigación clínica. Que los PANDAS puedan representar una extensión del espectro de la FR aguda no deja de resultar intrigante, pero debe considerarse solo una hipótesis aún no probada. Hasta que unos estudios cuidadosamente diseñados y bien controlados no establezcan una relación causal entre anomalías neuroconductuales y las infecciones por EGA, claramente no se recomiendan las pruebas diagnósticas de laboratorio de rutina en busca de EGA y anticuerpos antiestreptocócicos, la profilaxis antiestreptocócica a largo plazo ni el tratamiento inmunorregulador (IgIV, intercambio de plasma) para tratar las exacerbaciones de este trastorno (v. cap. 37). También se ha sugerido que un amplio espectro de agentes infecciosos puede tener la capacidad de desencadenar exacerbaciones en niños con estos trastornos neuroconductuales.

PRONÓSTICO

El pronóstico de las infecciones por EGA tratadas de manera adecuada es excelente y, por lo general, resultan en una recuperación completa. Cuando se instaura el tratamiento dentro de los 9 días desde el comienzo de los síntomas y se continúa durante el ciclo completo, casi siempre se previene la FR. No hay evidencia comparable de que la glomerulonefritis postestreptocócica pueda prevenirse cuando ya se ha producido faringitis o pioderma a causa de una cepa nefritogénica de EGA. En raras ocasiones, en particular en neonatos y en niños cuya respuesta a la infección está comprometida, puede complicarse con neumonía fulminante, septicemia o muerte, pese a un tratamiento adecuado.

PREVENCIÓN

La única indicación de un antibiótico a largo plazo para prevenir las infecciones por EGA es el antecedente de FR aguda y/o enfermedad reumática cardiaca. La profilaxis a gran escala, en general, no es factible, excepto para reducir el número de infecciones durante las epidemias de impétigo y para controlar las epidemias de faringitis en comunidades de militares y de escolares. Dado que la capacidad de los antibióticos para prevenir las infecciones por EGA es limitada, una vacuna contra el estreptococo del grupo A ofrecería la posibilidad de un abordaje más eficaz de la infección.

Hay varias vacunas candidatas en desarrollo: una vacuna recombinante 30-valente basada en la proteína M, otra vacuna recombinante que incluye varios epítopen conservados no de proteína M que inducen anticuerpos protectores, y una vacuna de proteína M que incluye un epítopo en una región muy conservada de la proteína M para proporcionar amplia inmunidad. Todas estas vacunas están en fases relativamente tempranas de desarrollo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

210.1 Fiebre reumática

Stanford T. Shulman y Caroline H. Reuter

ETIOLOGÍA

Existe considerable evidencia que apoya la relación entre el antecedente de faringitis por EGA y **fiebre reumática** (FR) aguda y la **enfermedad reumática cardiaca**. Hasta dos tercios de los pacientes con un episodio de FR presentan antecedentes de infección de las vías respiratorias superiores varias semanas antes, y los picos de edad y de incidencia estacional de FR son paralelos a los de las faringitis por EGA. Los pacientes con FR casi siempre presentan evidencia serológica de infección reciente por EGA. Sus títulos de anticuerpos son *considerablemente mayores* que los observados en los pacientes con infección por EGA no complicada. Los brotes de faringitis por EGA en comunidades cerradas, como los internados o las bases militares, pueden seguirse de brotes de FR. El tratamiento antibiótico que elimina el EGA de la faringe también previene los episodios iniciales de FR, y la profilaxis antibiótica continua a largo plazo, que evita la aparición de faringitis por EGA, previene, asimismo, la recurrencia de FR aguda.

No todos los serotipos de EGA causan FR. Cuando algunas cepas de EGA (p. ej., tipo M 4) causaron faringitis aguda en una población susceptible a la FR, no se produjeron recurrencias de FR. Por el contrario, los episodios de faringitis causados por otros serotipos en la misma población llevaron a recurrencias frecuentes de FR aguda, lo que sugiere que los últimos microorganismos eran reumatogénicos. El concepto de *reumatogenicidad* se apoya en la observación de que, aunque los serotipos de EGA frecuentemente asociados con infección cutánea pueden aislarse también de la vía respiratoria, rara vez causan recurrencias de FR en los individuos con antecedentes de esta enfermedad o primeros episodios de FR. Además, ciertos serotipos de EGA (tipos M 1, 3, 5, 6, 18, 29) se aíslan en pacientes que padecen FR aguda con mayor frecuencia que otros serotipos.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual de fiebre reumática aguda en algunos países en vías de desarrollo es de más de 50 por 100.000 niños, y también se observan tasas muy elevadas en poblaciones minoritarias de Australia y Nueva Zelanda. En todo el mundo, la **cardiopatía reumática** sigue siendo la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en todos los grupos de edad, y constituye el 50% de todas las enfermedades cardiovasculares y hasta el 50% de los ingresos cardiológicos en los países en vías de desarrollo. Existen notables diferencias en la incidencia de FR aguda y de cardiopatía reumática entre los distintos grupos étnicos de un mismo país; estas diferencias se relacionan parcialmente con diferencias en el estatus socioeconómico, y hay una base genética para esta mayor susceptibilidad.

A comienzos del siglo XX, en EE.UU., la FR aguda era la causa principal de muerte en niños y adolescentes, con una incidencia anual de 100-200/100.000 personas. Además, la cardiopatía reumática era la causa más frecuente de cardiopatía en los adultos menores de 40 años. En aquellos tiempos, hasta un 25% de las camas de los hospitales pediátricos estadounidenses estaban ocupadas por pacientes que sufrían FR aguda o sus complicaciones. Hacia el año 1940, la incidencia anual de FR aguda había disminuido hasta 50/100.000, y en las siguientes cuatro décadas disminuyó aún más aceleradamente. Al principio de la década de 1980, la incidencia anual en algunas áreas de EE.UU. había descendido hasta 0,5/100.000. Este marcado descenso de la incidencia de FR también se ha observado en otros países industrializados.

No queda claro cuál es la razón de este drástico descenso de la incidencia de FR y de cardiopatía reumática en EE.UU. y en otros países industrializados, pero probablemente se relaciona en gran medida con la *disminución de cepas reumatogénicas circulantes causantes de faringitis aguda*. Clásicamente, la FR aguda se asociaba con la pobreza y el hacinamiento, en especial en las áreas urbanas. En gran medida, la disminución de la incidencia de FR en la era preantibiótica en los países industrializados es probablemente el resultado de mejoras en las condiciones de vida. De las distintas manifestaciones de la pobreza, el **hacinamiento**, que facilita la transmisión de las infecciones por EGA, se relaciona muy estrechamente con la aparición de FR. El descenso de la incidencia de FR en los países industrializados en las últimas cuatro décadas también se atribuye a la mayor disponibilidad de recursos médicos y al amplio uso de antibióticos. El tratamiento antibiótico para combatir la faringitis por EGA contribuye a prevenir los brotes iniciales y, en particular, las recidivas de la enfermedad. Por otra parte, este descenso en EE.UU. también se puede atribuir, al menos en parte, al cambio en la prevalencia de las cepas de EGA causantes de faringitis, de reumatogénicas a no reumatogénicas.

A principios de 1985 comenzó un brote importante de FR aguda en el área de Salt Lake City (Utah), y hacia finales de 1989 se habían declarado 198

casos. Entre 1984 y 1988 se produjeron otros brotes en Columbus y Akron (Ohio), Pittsburg (Pensilvania), Nashville y Memphis (Tennessee), ciudad de Nueva York, Kansas City (Misuri), Dallas (Texas), y entre los reclutas de la Marina en California y los reclutas del Ejército en Missouri. En la práctica totalidad de las áreas de EE.UU., las tasas en la actualidad se han reducido de modo sustancial.

Algunos serotipos reumatógenicos (tipos 1, 3, 5, 6 y 18) que se aislaban con poca frecuencia en la década de 1970 y principios de la década de 1980, volvieron a resurgir durante los brotes de FR y su aparición en comunidades seleccionadas fue probablemente un factor importante. Los EGA asociados con reumatogenicidad, con frecuencia, forman colonias muy mucoides en las placas de cultivo de tomas faríngeas.

Además de las características específicas de la cepa de EGA infectante, el riesgo de desarrollo de FR aguda también depende de factores del huésped. La incidencia de los brotes iniciales y de las recidivas de FR tiene un pico en los niños de 5-15 años, que es la edad de mayor riesgo de faringitis estreptocócica. Los pacientes que han presentado un brote de FR tienden a sufrir recidivas, y las características clínicas de estas son similares a las del brote inicial. Por otra parte, parece existir una predisposición genética a sufrir esta enfermedad. Los estudios en gemelos ponen en evidencia una tasa de concordancia de FR aguda mayor en los monocigotos que en los dicigotos.

PATOGENIA

La teoría de la **citotoxicidad** sugiere que una toxina de EGA puede estar implicada en la patogenia de la fiebre y de la cardiopatía reumática. El EGA produce numerosas enzimas que son citotóxicas para las células cardíacas de los mamíferos, como la estreptolisina O, que tiene un efecto citotóxico directo sobre las células de mamíferos en cultivo tisular. La mayoría de los defensores de esta teoría han centrado sus estudios en esta enzima. Sin embargo, uno de los problemas a los que se enfrenta la teoría de la citotoxicidad es su incapacidad a la hora de explicar el porqué del periodo de latencia sustancial (aproximadamente 10-21 días) entre el episodio de faringitis estreptocócica y el inicio de la FR aguda.

Se ha sugerido una **patogenia inmunitaria** en la FR aguda y la cardiopatía reumática, dada su similitud con otras enfermedades con una inmunopatogenia y el periodo de latencia entre la infección por EGA y la FR. La antigenicidad de varios epítopos celulares y extracelulares de EGA y su reactividad inmunológica cruzada con epítopos antigenicos cardíacos también apoyan la hipótesis del mimetismo molecular. Los epítopos comunes son compartidos entre ciertos componentes de EGA (p. ej., proteína M, membrana celular, hidrato de carbono de la pared celular del grupo A, hialuronato capsular) y tejidos específicos de mamíferos (p. ej., válvula cardíaca, sarcolema, cerebro, articulación). Por ejemplo, ciertas proteínas M reumatógenicas (M1, M5, M6 y M19) comparten epítopos con

proteínas miocárdicas humanas, como tropomiosina y miosina. Además, se ha propuesto la implicación de superantígenos de EGA, como exotoxinas pirogénicas, en la patogenia de la FR aguda.

Una hipótesis patogénica propuesta más recientemente es que la unión de un dominio N-terminal de la proteína M a una región del colágeno tipo IV lleva a una **respuesta de anticuerpos al colágeno**, lo que da lugar a una inflamación de sustancia básica, especialmente en áreas subendoteliales como las válvulas cardíacas y el miocardio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Debido a que ningún hallazgo clínico o de laboratorio es patognomónico de FR aguda, T. Duckett Jones propuso en 1944 unas guías para ayudar en el diagnóstico y limitar el sobrediagnóstico. Los **criterios de Jones**, revisados en 2015 por la American Heart Association (AHA) ([tabla 210.2](#)), están indicados en la actualidad para el diagnóstico de brote agudo de FR y para las recidivas. Hay **cinco criterios mayores** y **cuatro criterios menores**, y se requiere una evidencia absoluta de infección reciente por EGA. La revisión de 2015 incluye criterios aparte para las **poblaciones de bajo riesgo** (definidas como las que tienen una incidencia de 2 o menos por 100.000 niños en edad escolar por año, o una prevalencia de cardiopatía reumática en todas las edades de 1 o menos por 1.000 habitantes) y para las **poblaciones de riesgo de moderado a alto** (definidas como las que tienen unas tasas de incidencia o prevalencia mayores). La práctica totalidad de EE.UU., Canadá y Europa occidental son áreas de bajo riesgo, mientras que las poblaciones de riesgo moderado/alto incluyen a los maoríes de Nueva Zelanda, los aborígenes de Australia, los habitantes de las islas del Pacífico y la mayoría de los países en vías de desarrollo. El diagnóstico de un primer brote o de un brote recurrente de FR aguda puede establecerse cuando un paciente cumple dos criterios mayores, o un criterio mayor y dos criterios menores, y tiene datos de infección precedente por EGA. También puede establecerse el diagnóstico de FR aguda recurrente solo en la población de riesgo moderado/alto por la presencia de tres criterios menores con datos de infección precedente por EGA. En la revisión de 2015 de los criterios de Jones, un cambio importante con respecto a versiones previas amplía la definición del criterio mayor (la **carditis**) para incluir **datos subclínicos** (es decir, en ausencia de un soplo, datos ecocardiográficos de reflujo mitral [RM] que satisfacen criterios específicos para distinguir el RM fisiológico del patológico) ([tabla 465.1](#)). Las áreas en las que difieren los criterios de Jones en las poblaciones de bajo riesgo de las poblaciones de riesgo moderado/alto se relacionan con el criterio mayor de **artritis** y los criterios menores de artralgia, definición de fiebre y de aumento de los marcadores inflamatorios (v. [tabla 210.2](#) y texto más adelante). Estos cambios se han diseñado para que los pacientes de las poblaciones de riesgo moderado/alto cumplan más fácilmente los criterios de Jones.

Tabla 210.2 Directrices para el diagnóstico de brote agudo de fiebre reumática (criterios de Jones, actualizados en 2015)¹⁻⁵

MANIFESTACIONES MAYORES*	MANIFESTACIONES MENORES	EVIDENCIA DE INFECCIÓN PREVIA POR ESTREPTOCOCO DEL GRUPO A
Carditis Poliartritis Eritema marginatum Nódulos subcutáneos Corea	Parámetros clínicos: Artralgia Fiebre Parámetros de laboratorio: Elevación de reactantes de fase aguda: Velocidad de sedimentación eritrocitaria Proteína C reactiva Prolongación del intervalo P-R	Cultivo faríngeo positivo o prueba antigénica rápida positiva Título de anticuerpos antiestreptocócicos alto o en aumento

1. **Brote inicial:** 2 manifestaciones mayores, o 1 manifestación mayor y 2 manifestaciones menores, más evidencia de infección reciente por EGA. **Brote recurrente:** 2 manifestaciones mayores, o 1 manifestación mayor y 2 manifestaciones menores, o 3 manifestaciones menores (la última solo en la población de riesgo moderado/alto), más evidencia de infección reciente por EGA (v. texto).

2. Se define una **población de bajo riesgo** como una incidencia de brote de fiebre reumática de menos de 2 por 100.000 niños en edad escolar por año, o una prevalencia de cardiopatía reumática en todas las edades de menos de 1 por 1.000 habitantes. Se define una **población de riesgo moderado/alto** como una incidencia de brote de fiebre reumática de más de 2 por 100.000 niños en edad escolar por año, o una prevalencia de cardiopatía reumática en todas las edades de más de 1 por 1.000 habitantes.

3. La carditis se define en la actualidad como clínica y/o subclínica (valvulitis ecocardiográfica). Véase la [tabla 210.3](#).

4. La artritis (mayor) hace referencia solo a poliartritis en poblaciones de bajo riesgo, pero también a monoartritis o poliartralgia en poblaciones de riesgo moderado/alto.

5. Los criterios menores de poblaciones de riesgo moderado/alto incluyen solamente monoartralgia (poliartralgia en poblaciones de bajo riesgo), fiebre de más de 38 °C (>38,5 °C en poblaciones de bajo riesgo) y VS mayor de 30 mm/h (>60 mm/h en poblaciones de bajo riesgo).

De Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al: Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association, *Circulation* 131(20):1806-1818, 2015.

Incluso con la aplicación estricta de los criterios de Jones, puede producirse tanto un exceso como un defecto de diagnósticos de FR aguda. Hay tres circunstancias en las que puede establecerse el diagnóstico de FR aguda sin una observancia estricta de los criterios de Jones: 1) cuando hay corea como la única manifestación mayor de FR aguda; 2) cuando una carditis indolente es la única manifestación en pacientes que buscan atención médica solo meses después del comienzo evidente de la FR aguda, y 3) en un número limitado de pacientes con recurrencias de FR aguda en poblaciones particularmente de riesgo alto.

Los cinco criterios mayores

Poliartritis migratoria

Aproximadamente en el 75% de los pacientes con RF aguda se produce artritis que, de forma característica, afecta a grandes articulaciones, en particular a las rodillas, los tobillos, las muñecas y los codos. La afectación de la columna, las pequeñas articulaciones de las manos y de los pies o las caderas es poco frecuente. Las articulaciones afectadas están calientes, enrojecidas e inflamadas, y son muy dolorosas, e incluso la fricción con la ropa de cama resulta molesta. El dolor puede preceder y parecer desproporcionado a los signos objetivos. La afectación articular suele ser migratoria; es decir, una articulación muy inflamada puede volver a la normalidad al cabo de 1-3 días sin tratamiento, al tiempo que se ve afectada otra u otras articulaciones grandes. La artritis grave puede persistir durante varias semanas en los pacientes no tratados. La artritis monoarticular no es habitual, a menos que se haya comenzado con tratamiento antiinflamatorio de forma precoz, abortándose la progresión de la poliartritis migratoria. Si se sospecha que un niño con artritis tiene FR aguda, suele resultar de utilidad no utilizar salicilatos y observar la progresión de la enfermedad. La respuesta notoria a los salicilatos, incluso a bajas dosis, es otra característica de la artritis, y la ausencia de dicha respuesta debe hacer pensar en otras posibilidades diagnósticas.

La artritis reumática casi nunca es deformante. El líquido sinovial en la FR aguda, en general, presenta 10.000-100.000 leucocitos/ μl , con predominio de neutrófilos, concentración de proteínas en torno a 4 g/dl y glucosa normal, y forma un buen coágulo de mucina. Con frecuencia, la artritis es la primera manifestación de la FR aguda y puede relacionarse temporalmente con el pico en el título de anticuerpos antestreptocócicos. A menudo hay una relación inversa entre la gravedad de la artritis y la gravedad de la afectación cardiaca. Solamente en las poblaciones de riesgo moderado/alto, una monoartritis en ausencia de tratamientos antiinflamatorios previos o, incluso, una poliartralgia sin signos objetivos fracos de artritis pueden satisfacer este criterio mayor. Antes de considerar la poliartralgia, un criterio mayor en la población de riesgo moderado/alto, se deben excluir otras causas potenciales.

Carditis

Un cambio importante en la revisión de 2015 de los criterios de Jones es la aceptación de **carditis subclínica** (definida como ausencia de soplo de valvulitis, pero con evidencia ecocardiográfica de valvulitis) o **carditis clínica** (con un soplo de valvulitis) como validaciones del criterio mayor de carditis en todas las poblaciones. Las características ecocardiográficas de la carditis subclínica han de incluir las que se presentan en la tabla 465.1 con el fin de distinguir los grados patológicos de los fisiológicos del reflujo valvular. La evidencia subclínica (es decir, solo ecocardiográfica) de reflujo mitral patológico requiere que se vea un chorro en al menos dos proyecciones, que la longitud del chorro sea de 2 cm o más en al menos una proyección, que la velocidad máxima del chorro sea mayor de 3 m/s y que el chorro sistólico pico esté en al menos una envolvente. La evidencia patológica subclínica de reflujo aórtico es similar, excepto por el hecho de que la longitud del chorro es de 1 cm o más en al menos una proyección.

La carditis y su resultado, la cardiopatía reumática crónica, son las manifestaciones más graves de la FR aguda, y a ellas se debe la morbilidad asociada a la enfermedad. La carditis reumática se caracteriza por **pancarditis**, con inflamación activa del miocardio, del endocardio y del pericardio (v. cap. 465). La gravedad de la afectación cardiaca durante la FR aguda varía en intensidad desde una pancarditis exudativa fulminante, potencialmente fatal, hasta una afectación leve y transitoria. La **endocarditis** (valvulitis) es una manifestación universal en la carditis reumática, mientras que la presencia de pericarditis o de miocarditis es variable. La miocarditis o la pericarditis sin evidencia clínica de endocarditis casi nunca son carditis reumática; es preciso buscar otras causas (especialmente virales). La mayoría de las cardiopatías reumáticas son afectaciones valvulares mitrales aisladas o una combinación de afectación valvular mitral y aórtica. Es muy poco frecuente encontrar una afectación aislada de la válvula aórtica o de las válvulas derechas. La enfermedad grave y crónica

se debe enteramente a la intensidad de la valvulopatía, como consecuencia de un único brote o de brotes recurrentes de FR. La insuficiencia valvular es característica tanto del periodo agudo como del periodo de convalecencia de la FR; por el contrario, la estenosis valvular mitral y/o aórtica suele aparecer años o incluso décadas después de la enfermedad aguda. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo, donde la FR se produce a edades más tempranas, las estenosis mitral y aórtica después de la FR pueden desarrollarse antes que en los países desarrollados, y pueden darse también en los niños pequeños.

La **carditis reumática aguda** suele presentarse como taquicardia y soplos cardíacos, con o sin evidencia de afectación miocárdica o pericárdica. La carditis reumática moderada o grave origina, en ocasiones, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca con hepatomegalia y edema pulmonar. Los hallazgos ecocardiográficos no son diagnósticos, pero incluyen derrame pericárdico, disminución de la contractilidad ventricular e insuficiencia aórtica y/o mitral. La **insuficiencia mitral** suele caracterizarse por un soplo holosistólico apical de alta frecuencia que se irradia a la axila. En los pacientes con insuficiencia significativa, esta puede asociarse con un soplo mesodiastólico apical, de estenosis mitral relativa. La insuficiencia aórtica se caracteriza por un soplo diastólico de alta frecuencia decreciente, que se localiza en el borde esternal izquierdo.

La carditis se da en un 50-60% de los casos de FR. Los brotes recurrentes de FR en los pacientes que han sufrido una carditis durante el brote inicial están asociados con un mayor porcentaje de carditis, con un aumento de la gravedad de la cardiopatía. La consecuencia principal de la carditis reumática aguda es la valvulopatía progresiva crónica, en particular la estenosante, que puede requerir sustitución valvular.

Corea

La **corea de Sydenham** se presenta en un 10-15% de los pacientes con FR y suele manifestarse como un trastorno de movimientos aislado, habitualmente sutil. Son características la labilidad emocional, la descoordinación, el bajo rendimiento escolar, los movimientos involuntarios y la gesticulación facial, y todos ellos se exacerban por el estrés y desaparecen durante el sueño. Ocasionalmente, la corea es unilateral (hemicoreia). El periodo de latencia entre la infección aguda por EGA y la corea suele ser sustancialmente más prolongado que en la carditis o la artritis y, en ocasiones, es de meses. El inicio a veces es insidioso y los síntomas pueden estar presentes durante varios meses antes de establecerse el diagnóstico. Las pruebas clínicas para poner de manifiesto una corea comprenden: 1) demostración de *signo del ordenador* (contracciones y relajaciones irregulares de los músculos de los dedos al apretar los dedos del examinador); 2) supinación y pronación de las manos al mantener los brazos extendidos; 3) movimientos reptantes y rápidos de la lengua al intentar mantenerla en protrusión, y 4) un examen de la escritura para evaluar la movilidad motora fina. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, apoyados por una evidencia de anticuerpos contra el EGA. No obstante, en el paciente habitual con periodo de latencia largo desde la infección estreptocócica desencadenante hasta el comienzo de la corea, los títulos de anticuerpos con frecuencia descienden hasta cifras normales. Aunque la enfermedad aguda es muy alarmante, la corea rara vez conduce a una secuela neurológica permanente.

Eritema marginatum

El eritema *marginatum* es un exantema raro (aproximadamente un 1% de los pacientes con FR) pero característico de la FR. Consiste en lesiones maculares, eritematosas, serpiginosas, con centros pálidos y no pruriginosas (fig. 210.2). Aparece principalmente en el tronco y las extremidades, pero no en la cara, y puede acentuarse al calentarse la piel.

Nódulos subcutáneos

Los nódulos subcutáneos son un hallazgo poco frecuente (menos del 1% de los pacientes con FR), y consisten en nódulos firmes de aproximadamente 0,5-1 cm de diámetro en las superficies extensoras de los tendones, cercanas a las prominencias óseas. Existe una correlación entre estos nódulos y la cardiopatía reumática significativa.

Criterios menores

Son más *inespecíficos* que los criterios mayores, y los criterios de Jones revisados de 2015 han incluido algunos cambios con respecto a los criterios previos. El primero de los dos criterios clínicos menores implica manifestaciones articulares (solo si no se emplea la artritis como criterio mayor), y se define como **poliartralgia** en poblaciones de bajo riesgo y **monoartralgia** en poblaciones de riesgo moderado/alto. La segunda manifestación clínica menor es la fiebre, definida como *al menos* 38,5 °C en las poblaciones de bajo riesgo y *al menos* 38 °C en las poblaciones de riesgo moderado/alto.



Fig. 210.2 Bordes rojos y policíclicos de un eritema marginatum en un niño febril con fiebre reumática aguda. (De Schachner LA, Hansen RC, editores: Pediatric dermatology, ed 3, Philadelphia, 2003, Mosby, p 808.)

Los dos criterios menores de laboratorio son: 1) aumento de reactantes de fase aguda, definidos como velocidad de sedimentación glomerular (VSG) de al menos 60 mm/h o una proteína C reactiva (PCR) de al menos 3 mg/dl [30 mg/l] en poblaciones de bajo riesgo, y una VSG de al menos 30 mm/h y/o una PCR de al menos 3 mg/dl [30 mg/l] en poblaciones de riesgo moderado/alto), y 2) intervalo P-R prolongado en el ECG (a menos que la carditis sea un criterio mayor). Sin embargo, un intervalo P-R prolongado exclusivamente no constituye evidencia de carditis ni predice las secuelas cardíacas a largo plazo.

Infección reciente por estreptococo del grupo A

El requerimiento absoluto para el diagnóstico de FR es la evidencia de infección reciente por EGA. La FR aguda suele desarrollarse tras 10-21 días de un episodio de faringitis aguda por EGA, en un momento en el que ya no están presentes los signos típicos de la faringitis y en el que tan solo el 10-20% de los pacientes aún albergan EGA en la faringe. Un tercio de los pacientes con FR aguda no tiene antecedentes de faringitis. Por ello, la evidencia de infección previa por EGA se suele basar en un título de anticuerpos elevado o en aumento. Se ha introducido una prueba de aglutinación en porta (Streptozyme) que supuestamente detecta cinco tipos de抗ígenos de EGA. Aunque esta prueba es rápida, relativamente simple de realizar y se encuentra disponible en muchos lugares, está menos estandarizada y es menos reproducible que otras pruebas, por lo que no se utiliza como prueba diagnóstica de la evidencia de infección previa por EGA. Si tan solo se midiera un único anticuerpo (generalmente antiestreptolisina O), apenas un 80-85% de los pacientes con FR presentarían títulos elevados; por el contrario, un 95-100% presentarían una elevación si se midieran los títulos de tres anticuerpos diferentes (antiestreptolisina O, anti-ADNasa B y antihialuronidasa). Por este motivo, cuando existe una sospecha clínica de FR, se deben llevar a cabo múltiples pruebas de anticuerpos. Excepto en la corea, los hallazgos clínicos de la FR suelen coincidir con el pico de título de anticuerpos. La mayoría de los pacientes con corea tienen elevación de anticuerpos contra al menos un antígeno de EGA. No obstante, en los pacientes con un gran periodo de latencia desde el comienzo de la infección causal por EGA, los niveles de anticuerpos pueden haber descendido a unos valores normales. No debe realizarse el diagnóstico de FR en los pacientes con títulos de anticuerpos antiestreptocócicos elevados o en aumento cuando no cumplen los criterios de Jones.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de FR incluye muchas enfermedades infecciosas y no infecciosas (tabla 210.3). Ante un niño con artritis se debe pensar en una enfermedad del colágeno vascular. En particular, se debe diferenciar la **artritis reumatoide juvenil** (ARJ) de la FR. Los niños con ARJ suelen ser más jóvenes y, generalmente, tienen menos dolor articular en relación con el resto de los hallazgos clínicos que los niños con FR aguda. La fiebre en picos, la artritis no migratoria, la linfadenopatía y la esplenomegalia sugieren más una ARJ que una fiebre FR. La respuesta a los salicilatos también es menos notable en los casos de ARJ que en los de FR. El **lupus eritematoso sistémico** (LES) habitualmente puede diferenciarse de la FR por la presencia en el

Tabla 210.3 Diagnóstico diferencial de la fiebre reumática aguda

ARTRITIS	CARDITIS	COREA
Artritis idiopática juvenil	Miocarditis viral	Corea de Huntington
Artritisreactiva (p. ej., <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Yersinia</i>)	Pericarditis viral	Enfermedad de Wilson
Enfermedad del suero	Endocarditis infecciosa	Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad de células falciformes	Enfermedad de Kawasaki	Trastorno por tics
Neoplasias	Cardiopatía congénita	Hiperactividad
Lupus eritematoso sistémico	Prolapso de la válvula mitral	Encefalitis
Enfermedad de Lyme (<i>Borrelia burgdorferi</i>)	Soplos no significativos	
Artritis piógena		
Artritisreactiva postestreptocócica		

primero de anticuerpos antinucleares. También deben considerarse otras causas de artritis, como la artritis piógena, las neoplasias, la enfermedad del suero, la enfermedad de Lyme, la anemia de células falciformes y la artritisreactiva relacionada con infeccionesgastrointestinales (p. ej., *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*). La artritisreactiva postestreptocócica se ha comentado previamente (v. cap. 210).

Cuando la **carditis** es la única manifestación en un caso de sospecha de FR, también se debe considerar la miocarditis viral, la pericarditis viral, la enfermedad de Kawasaki y la endocarditis infecciosa. Los pacientes con endocarditis infecciosa pueden presentarse con manifestaciones tanto cardíacas como articulares. Estos pacientes se diferencian de los que padecen FR por medio de hemocultivos y por la presencia de hallazgos extracardiacos (p. ej., hematuria, esplenomegalia, hemorragias en astilla). En los casos en los que la **corea** es la única manifestación de FR, el diagnóstico diferencial se establece con la corea de Huntington, la enfermedad de Wilson, el LES y varias encefalitis.

TRATAMIENTO

Los pacientes con fiebre reumática deben guardar reposo en cama y deben ser monitorizados para evidenciar la aparición de carditis. Podrán deambular cuando los signos de inflamación aguda hayan mejorado. Los pacientes con carditis requieren períodos de reposo en cama más largos.

Tratamiento antibiótico

Una vez establecido el diagnóstico de FR, e independientemente de los resultados del cultivo faríngeo, el paciente debe recibir penicilina o amoxicilina por vía oral durante 10 días, o una única inyección intramuscular de penicilina benztatina para asegurar la erradicación del EGA de la vía respiratoria superior. Si el paciente es alérgico a la penicilina, está indicado un ciclo de 10 días de eritromicina, 5 días de azitromicina o 10 días de clindamicina. Tras este primer ciclo de antibiótico, se debe instaurar una profilaxis secundaria antibiótica a largo plazo (v. más adelante).

Tratamiento antiinflamatorio

Los fármacos antiinflamatorios (p. ej., salicilatos, corticoides) no se emplearán si la única manifestación de la presunta FR es una artralgia o una artritis atípica. El tratamiento prematuro con uno de estos fármacos puede interferir en el desarrollo de la poliartritis migratoria característica y entorpecer el diagnóstico de FR aguda. Se puede utilizar paracetamol para controlar el dolor y la fiebre mientras se mantiene al paciente en observación a la espera de signos definitarios de FR o de evidencia de alguna otra enfermedad.

Los pacientes con poliartritis migratoria típica y aquellos con carditis sin cardiomegalia o insuficiencia cardíaca se tratarán con salicilatos orales. La

dosis habitual de aspirina es de 50-70 mg/kg/día en cuatro tomas por vía oral (v.o.), durante 3-5 días, seguidos de 50 mg/kg/día en cuatro tomas v.o. durante 2-3 semanas y la mitad de dicha dosis durante otras 2-4 semanas. La determinación de los niveles de salicilatos en sangre no es necesaria a menos que la artritis no responda o aparezcan signos de toxicidad (p. ej., acúfenos, hiperventilación). No existe evidencia que demuestre que los AINE sean más eficaces que los salicilatos.

Los pacientes con carditis y cardiomegalia más que mínima y/o insuficiencia cardíaca deben recibir **corticoideos**. La dosis habitual de prednisona es de 2 mg/kg/día en cuatro tomas durante 2-3 semanas, seguidos de la mitad de la dosis durante 2-3 semanas y luego una pauta descendente reduciendo 5 mg/24 h cada 2-3 días. Cuando se reduce paulatinamente la dosis de prednisona, se debe comenzar a tratar con aspirina, 50 mg/kg/día en cuatro dosis divididas durante 6 semanas, para prevenir un rebote de la inflamación. Los tratamientos de mantenimiento en los casos de carditis moderada-grave incluyen digoxina, restricción de sal y de líquidos, diuréticos y oxigenoterapia. La toxicidad cardíaca de la digoxina se ve potenciada por la miocarditis.

La finalización del tratamiento antiinflamatorio puede seguirse de la reaparición de manifestaciones clínicas o de un aumento de la velocidad de sedimentación y de la PCR (rebote). Puede resultar prudente aumentar los salicilatos o los corticoideos hasta conseguir una casi normalización de los marcadores de inflamación.

Corea de Sydenham

Debido a que la corea suele producirse como manifestación aislada tras la resolución de la fase aguda, generalmente no están indicados los antiinflamatorios. En las primeras etapas de la corea pueden ser útiles los sedantes; el fármaco de elección es el **fenobarbital** (16-32 mg v.o. cada 6-8 horas). Si este no es eficaz, se debe iniciar tratamiento con **haloperidol** (0,01-0,03 mg/kg/24 h v.o. en dos tomas) o **clorpromazina** (0,5 mg/kg v.o. cada 4-6 horas). Algunos pacientes pueden beneficiarse de un ciclo de pocas semanas de corticooides.

COMPLICACIONES

La artritis y la corea de la FR aguda se resuelven sin dejar secuelas. Por ello, las secuelas a largo plazo de la FR se limitan esencialmente al corazón (v. cap. 465).

La AHA ha publicado unas recomendaciones actualizadas en relación con el empleo de antibióticos profilácticos para prevenir la endocarditis infecciosa (v. cap. 464). Las recomendaciones de la AHA ya no sugieren la profilaxis de la endocarditis de rutina en los pacientes con cardiopatía reumática que van a ser sometidos a procedimientos dentales o de otro tipo. Sin embargo, el mantenimiento de una salud oral óptima sigue siendo un componente importante de un programa de cuidados de salud global. En relación con los escasos pacientes con cardiopatía reumática en los que se sigue recomendando profilaxis para la endocarditis infecciosa, como los que tienen una prótesis valvular o material de prótesis utilizado en la reparación valvular, se deben seguir las recomendaciones actuales de la AHA (v. cap. 464). Estas recomendaciones aconsejan el empleo de un agente distinto a la penicilina para prevenir la endocarditis infecciosa en los que reciben profilaxis con penicilina para la FR, porque probablemente los estreptococos α -hemolíticos orales han desarrollado resistencia a la penicilina.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con fiebre reumática depende de las manifestaciones clínicas presentes en el momento del episodio inicial, de la gravedad de este y de la presencia de recurrencias. Aproximadamente un 50-70% de los pacientes con carditis durante el episodio inicial se recuperan sin cardiopatía residual; cuanto más grave es la afectación cardíaca inicial, mayor es el riesgo de cardiopatía residual. Los pacientes sin carditis en el episodio inicial tienen menos probabilidad de tener carditis con los brotes recurrentes, pero hay un aumento escalonado en la afectación cardíaca a medida que aumenta el número de episodios. Por el contrario, los pacientes con carditis en el episodio inicial es muy probable que la vuelvan a presentar durante las recurrencias, y el riesgo de lesión cardíaca permanente aumenta con cada recidiva. Los pacientes que han sufrido FR son susceptibles de sufrir brotes recurrentes durante las reinfecciones del tracto respiratorio superior por EGA, con aproximadamente un riesgo del 50% con cada faringitis por EGA. Por tanto, requieren quimioprofilaxis continua a largo plazo.

Antes del empleo de la profilaxis antibiótica, un 75% de los pacientes con un episodio inicial de FR presentaban una o más recidivas durante su vida; estas recidivas constituyan una causa importante de morbilidad. El

riesgo de recidiva es mayor en los primeros 5 años tras el episodio inicial y disminuye con el paso del tiempo.

Aproximadamente un 20% de los pacientes que presentan corea «pura» y no reciben profilaxis secundaria desarrollan cardiopatía reumática en los siguientes 20 años. Por este motivo, los pacientes con corea, incluso en ausencia de otras manifestaciones de fiebre reumática, requieren quimioprofilaxis antibiótica a largo plazo ([tabla 210.4](#)).

PREVENCIÓN

La prevención, tanto de los episodios iniciales como de las recidivas, depende del control de las infecciones de la vía respiratoria superior por EGA. La prevención de los brotes iniciales (prevención primaria) depende de la identificación y de la erradicación del EGA que produce los episodios de faringitis aguda. Un estudio neozelandés en una población con altas tasas de FR aguda mostró que un programa de cribado y tratamiento escolar de la faringitis por EGA usando amoxicilina reducía notablemente la prevalencia de EGA faríngeo y las tasas de FR aguda. Los individuos que ya han sufrido un brote de FR son particularmente susceptibles a las recidivas con cualquier infección por EGA de las vías respiratorias superiores, sean o no sintomáticas. Por tanto, estos pacientes deben recibir profilaxis antibiótica continua para evitar las recidivas (prevención secundaria).

Prevención primaria

Un tratamiento antibiótico adecuado instaurado antes del noveno día desde el inicio de los síntomas de faringitis aguda por EGA es muy eficaz para prevenir los primeros brotes de FR. Sin embargo, aproximadamente un 30% de los pacientes con FR no recuerdan haber pasado una faringitis y no buscaron atención médica.

Prevención secundaria

La prevención secundaria está dirigida a la prevención de las faringitis agudas por EGA en los pacientes con riesgo de recidiva de FR. Requiere profilaxis antibiótica continua, que debe comenzar en cuanto se hace el diagnóstico de FR e inmediatamente después del ciclo completo de tratamiento antibiótico. Como los pacientes con carditis en el episodio inicial tienen mayor riesgo de carditis durante las recidivas y de lesión cardíaca adicional, deben recibir profilaxis antibiótica a largo plazo hasta bien entrada la edad adulta, e incluso de por vida ([tablas 210.4 y 210.5](#)).

Los pacientes que no sufrieron carditis durante el episodio inicial presentan un menor riesgo de carditis durante las recidivas. La profilaxis antibiótica en estos pacientes debe continuarse hasta que el paciente llegue a los 21 años de edad o hasta que hayan transcurrido 5 años desde el último brote de

Tabla 210.4 Quimioprofilaxis para recurrencias de fiebre reumática aguda (profilaxis secundaria)		
FÁRMACO	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Penicilina G benzatina	600.000 UI en niños ≤ 27 kg 1,2 millones de UI en niños > 27 kg, cada 4 semanas*	Intramuscular
○		
Penicilina V	250 mg, dos veces al día	Oral
○		
Sulfadiazina o sulfisoxazol	0,5 g, una vez al día en pacientes ≤ 27 kg 1 g, una vez al día en pacientes > 27 kg	Oral
<i>En personas alérgicas a la penicilina y las sulfamidas</i>		
Macrólido o azárido	Variable	Oral

*En situaciones de alto riesgo se recomienda la administración cada 3 semanas.

Adaptada de Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al: Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, *Circulation* 119:1541-1551, 2009.

Tabla 210.5 Duración de la profilaxis en individuos con antecedentes de fiebre reumática aguda: recomendaciones de la American Heart Association

CATEGORÍA	DURACIÓN
Fiebre reumática aguda sin carditis	5 años o hasta 21 años de edad, la mayor de las dos
Fiebre reumática con carditis pero sin cardiopatía residual (sin valvulopatía*)	10 años o hasta los 21 años de edad, la mayor de las dos
Fiebre reumática con carditis y cardiopatía residual (valvulopatía persistente*)	10 años o hasta los 40 años de edad, la mayor de las dos; en ocasiones, profilaxis de por vida

*Evidencia clínica o ecocardiográfica.

Adaptada de Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al: Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, *Circulation* 119:1541-1551, 2009.

fiebre reumática, lo que sea mayor. La decisión de interrumpir la profilaxis antibiótica se debe hacer únicamente tras considerar cuidadosamente los potenciales riesgos y beneficios y los factores epidemiológicos, como el riesgo de exposición a infecciones por EGA.

El régimen de elección en la prevención secundaria es una única inyección intramuscular de penicilina G benzatina (600.000 UI en niños que pesan 27 kg o menos y 1,2 millones de UI en los que pesan más de 27 kg) cada 4 semanas (tabla 210.4). En algunos pacientes de alto riesgo y en ciertas áreas del mundo en las que la incidencia de FR es particularmente elevada, puede ser necesario utilizar penicilina G benzatina cada 3 semanas, porque las concentraciones séricas de penicilina pueden disminuir hasta valores casi ineficaces pasadas 3 semanas. En EE.UU., la administración de penicilina G benzatina cada 3 semanas se recomienda solo para los que tienen FR aguda recurrente a pesar de la observancia de un régimen de 4 semanas. Se puede emplear profilaxis continua oral en pacientes cumplidores. La penicilina V (250 mg dos veces al día), y la sulfadiazina o el sulfisoxazol (500 mg en los que pesan 27 kg o menos, o 1.000 mg en los que pesan más de 27 kg) en toma única diaria son igualmente eficaces en dichos pacientes. En los casos excepcionales de pacientes alérgicos tanto a penicilina como a sulfamidas, se puede emplear un macrólido (eritromicina o claritromicina) o un azárido (azitromicina). La tabla 210.5 muestra la duración de la profilaxis secundaria.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

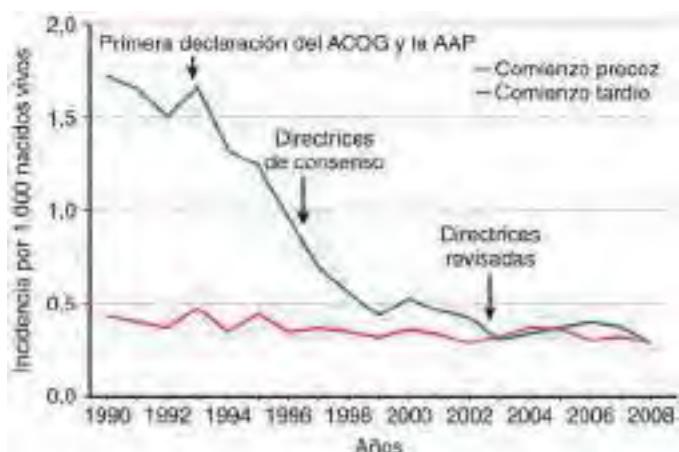


Fig. 211.1 Incidencia de enfermedad invasiva por estreptococos del grupo B (EGB) de comienzo precoz y tardío: áreas de vigilancia bacteriana activa, 1990-2008, y actividades para la prevención de enfermedad por EGB. AAP, American Academy of Pediatrics; ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists. (Adaptada de Jordan HT, Farley MM, Craig A, et al: Revisiting the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 27:1057-1064, 2008.)

nitivamente mediante la demostración del antígeno hidrato de carbono del grupo B de Lancefield; por ejemplo, con las técnicas de aglutinación en látex ampliamente empleadas en los laboratorios clínicos. La identificación de presunción se establece en función de una zona de β -hemólisis estrecha en agar sangre, la resistencia a bacitracina y a trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMX), la ausencia de hidrólisis en bilis esculetina y la elaboración de factor CAMP (en honor de sus descubridores, Christie, Atkins y Munch-Petersen), una proteína extracelular que, en presencia de la toxina β de *Staphylococcus aureus*, produce una zona de mayor hemólisis en agar sangre de carnero. Las cepas individuales de EGB se clasifican serológicamente según la presencia de polisacáridos capsulares (PSC) diferentes en cuanto a su estructura, que son factores de virulencia importantes y estimuladores de inmunidad humoral. Hasta el momento se han identificado diez tipos de EGB: Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII y IX.

EPIDEMIOLOGÍA

El EGB surgió como patógeno neonatal prominente a finales de la década de 1960. En las siguientes dos décadas, la incidencia de enfermedad neonatal por EGB se mantuvo constante y afectó a 1-5,4/1.000 recién nacidos vivos en EE.UU. Se observaron dos patrones de enfermedad: una **enfermedad precoz**, que se presentaba en recién nacidos de menos de 7 días de edad, y una **enfermedad tardía**, que se presentaba a partir de los 7 días. Desde comienzos de la década de 1990, la amplia aplicación de **quimioprofilaxis materna intraparto** ha llevado a una sorprendente disminución en EE.UU. de la incidencia de enfermedad neonatal de comienzo precoz por EGB, desde 1,7 por 1.000 nacimientos vivos hasta 0,25 por 1.000 nacimientos vivos en los últimos años. Esta estrategia no ha tenido un efecto significativo sobre la incidencia de la enfermedad de comienzo tardío, que ha permanecido estable en, aproximadamente, 0,3-0,4 por 1.000 nacimientos vivos (fig. 211.1). La incidencia de enfermedad neonatal por EGB es más elevada en los prematuros y en los niños de bajo peso, aunque la mayoría de los casos se dan en recién nacidos a término. Las tasas de enfermedad, de comienzo tanto precoz como tardío, son mayores en los niños de raza negra.

En los adultos sanos es frecuente la colonización por EGB. Se produce colonización rectal o vaginal en un 30% de las mujeres embarazadas, y esta suele ser la vía de transmisión al recién nacido. En ausencia de quimioprofilaxis materna, un 50% de los recién nacidos de madres colonizadas se colonizan, y un 1-2% de los niños nacidos de madres colonizadas desarrollan enfermedad de comienzo precoz. La colonización materna de alto grado aumenta el riesgo de colonización del neonato y de desarrollar enfermedad precoz. Otros factores de riesgo de enfermedad precoz son la rotura prolongada de membranas, la fiebre intraparto, la prematuridad, la bacteriuria materna durante la gestación o el antecedente de recién nacido con enfermedad por EGB. Los factores de riesgo de enfermedad tardía están menos definidos. La enfermedad tardía puede tener una transmisión vertical,

Capítulo 211

Estreptococo del grupo B

Catherine S. Lachenauer
y Michael R. Wessels

Los estreptococos del grupo B (**EGB**), o *Streptococcus agalactiae*, son una de las principales causas reconocidas de **septicemia bacteriana neonatal** en EE.UU. Pese a que los avances en las estrategias de prevención han dado como resultado un descenso de la incidencia de enfermedad neonatal, el EGB sigue siendo un patógeno importante en neonatos, embarazadas y adultos no gestantes.

ETILOGÍA

Los estreptococos del grupo B son cocos grampositivos anaerobios facultativos que forman cadenas o diplococos en los cultivos en caldo y pequeñas colonias blancogrísáceas en los medios sólidos. El EGB se identifica defi-

pero se han descrito casos de transmisión horizontal desde el personal de enfermería u otras fuentes de la comunidad (familia, servicios de salud, placenta encapsulada).

El EGB también es una causa importante de enfermedad invasiva en adultos. Puede dar lugar a infecciones urinarias, bacteriemia, endometritis, corioamnionitis e infecciones de heridas en embarazadas y parturientas. En adultos no gestantes, en especial en los que tienen patología médica de base como diabetes mellitus, cirrosis o neoplasias, puede causar infecciones graves como bacteriemia, infecciones de la piel y tejidos blandos, infecciones óseas y articulares, endocarditis, neumonía y meningitis. En la era de la quimioprofilaxis materna, la mayoría de las infecciones invasivas por EGB se dan en adultos no gestantes. A diferencia de la enfermedad neonatal, la incidencia de enfermedad invasiva por EGB en adultos ha aumentado de modo sustancial, duplicándose entre 1990 y 2007.

Los serotipos más frecuentemente asociados con la enfermedad neonatal por EGB son los tipos Ia, III y V; son menos frecuentes los serotipos Ib y II. Las cepas de serotipo III se aíslan en más del 50% de los casos de infección tardía y de las meningitis asociadas con infección precoz o tardía. La distribución de los serotipos de los aislados colonizadores e invasivos en las embarazadas es similar a la de los recién nacidos infectados. En Japón, los serotipos VI y VIII son colonizadores maternos frecuentes, y los casos descritos indican que las cepas tipo VIII pueden causar una infección neonatal indistinguible de la que producen otros serotipos.

PATOGENIA

La colonización materna rectal o vaginal es un factor de riesgo mayor de desarrollo de infección neonatal precoz por EGB. El recién nacido adquiere EGB a través de infección ascendente o durante su paso por el canal del parto. Se puede producir una aspiración fetal de líquido amniótico infectado. La incidencia de infección precoz por EGB aumenta con el tiempo desde la rotura de las membranas. También puede producirse infección a través de membranas aparentemente intactas. En los casos de infección tardía, la adquisición de EGB puede haberse producido por vía vertical o, posteriormente, por contacto materno o no materno.

En la fisiopatología de la infección invasiva por EGB están implicados varios factores bacterianos. De ellos, el principal es el **polisacárido capsular** tipo-específico. En los seres humanos, las cepas asociadas con infección invasiva elaboran más polisacárido capsular que las colonizadoras. Todos los polisacáridos capsulares son polímeros de alto peso molecular compuestos por subunidades repetidas de oligosacáridos que incluyen una cadena corta lateral terminada en ácido N-acetilneuramínico (**ácido siálico**). Los estudios realizados en EGB tipo III muestran que el componente de ácido siálico del polisacárido capsular previene la activación de la vía alternativa del complemento en ausencia de anticuerpos tipo-específicos. El polisacárido capsular sialilado de la superficie del EGB interactúa también con las lectinas fijadoras de ácido siálico, o siglecs, de los leucocitos humanos para amortiguar la activación de genes inflamatorios. Así pues, el polisacárido capsular parece ejercer un efecto virulento protegiendo al microorganismo de la opsonofagocitosis en el huésped no inmune, y por disminución de la activación leucocitaria. Además, el hecho de que las cepas tipo III estén implicadas en la mayoría de los casos de enfermedad neonatal tardía y meningitis sugiere una virulencia tipo-específica. Las cepas tipo III son adquiridas por las células endoteliales cerebrales de manera más eficaz que las de otros serotipos, aunque los estudios con cepas mutantes acapsulares demuestran que no es la cápsula en sí misma la que facilita la invasión celular. Un único clon del EGB tipo III está muy asociado con la enfermedad de comienzo tardío y con meningitis. Este grupo clonal, ST-17, produce una proteína anclada a la

membrana denominada adhesina hipervirulenta del EGB (HvgA), que no está presente en otros aislados de EGB. La HvgA contribuye a la adherencia del EGB a las células intestinales y endoteliales, y media en la invasión del sistema nervioso central en un modelo de infección experimental en ratones. Otros posibles factores de virulencia de EGB son: las proteínas de superficie, que podrían desempeñar un papel en la adhesión a las células del huésped; la C5a peptidasa que, según se postula, inhibe el reclutamiento de polimorfonucleares en el foco de infección; la β-hemolisina, que se ha asociado con lesión celular *in vitro*; y la hialuronidasa que, según se cree, actúa como factor de diseminación en los tejidos del huésped.

En un estudio clásico en mujeres embarazadas colonizadas por EGB tipo III, las que dieron a luz niños sanos presentaron niveles de anticuerpos específicos contra polisacárido capsular más elevados que las que dieron a luz niños que desarrollaron la enfermedad invasiva. Por otra parte, existe una alta correlación del título de anticuerpos contra EGB tipo III en los sueros pareados de madre e hijo. Estas observaciones indican que la transferencia transplacentaria de anticuerpos maternos constituye un factor crítico en la inmunidad neonatal contra EGB. Para que esta sea óptima, también se requiere un sistema de complemento intacto. La vía clásica del complemento es un componente importante de la inmunidad contra EGB en ausencia de anticuerpos tipo-específicos; además, la opsonofagocitosis puede llevarse a cabo por la vía alternativa del complemento. Estos y otros resultados indican que los anticuerpos anticapsulares pueden superar la prevención del depósito de C3 en la superficie bacteriana por el componente siálico de la cápsula tipo III.

Siguen sin conocerse los pasos precisos desde la colonización por EGB hasta la enfermedad invasiva. Los estudios *in vitro* que muestran la entrada de EGB en las células del epitelio alveolar y en las células endoteliales de los vasos pulmonares sugieren que el EGB llega al torrente sanguíneo a través de la invasión del espacio alveolar, quizás tras una aspiración intraparto de líquido infectado. La β-hemolisina/citolisina puede facilitar la entrada de EGB en el torrente sanguíneo tras su inoculación en los pulmones. No obstante, las cepas muy encapsuladas de EGB entran difícilmente en las células eucariotas *in vitro*, en comparación con las que presentaban cápsulas deficientes, y se asocian con virulencia en la clínica y en modelos experimentales de infección.

El EGB induce la liberación de citocinas proinflamatorias. El antígeno del grupo B y el componente peptidoglucano de la pared de EGB son potentes inductores del factor de necrosis tumoral *in vitro*, mientras que el polisacárido capsular tipo III purificado no lo es. Aunque la cápsula desempeña un papel central en la virulencia mediante la prevención de la eliminación inmunitaria, no contribuye directamente a la liberación de citocinas ni a la respuesta inflamatoria resultante.

Se ha descrito la secuencia completa del genoma de cientos de cepas de EGB y se subraya la importancia del enfoque genómico para mejorar el conocimiento del EGB. El análisis de estas secuencias muestra que el EGB está íntimamente relacionado con *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae*. Muchos de los genes de virulencia de EGB conocidos se agrupan en isletos de patogenicidad que también contienen elementos genéticos móviles, lo que sugiere que la adquisición interespecies de material genético desempeña un papel importante en la diversidad genética.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se distinguen dos síndromes de enfermedad neonatal por EGB en función de la edad de presentación, las características epidemiológicas y las características clínicas (tabla 211.1). La **infección precoz por EGB** se presenta en los primeros 6 días de vida y se asocia frecuentemente con complicaciones maternas obstétricas, incluidos la corioamnionitis, la rotura prolongada

Tabla 211.1 Características de la infección precoz y tardía por EGB

	INFECCIÓN PRECOZ	INFECCIÓN TARDÍA
Edad de inicio	0-6 días	7-90 días
Mayor riesgo tras complicaciones obstétricas	Sí	No
Manifestaciones clínicas habituales	Septicemia, neumonía, meningitis	Bacteriemia, meningitis, osteomielitis, otras infecciones focales
Serotipos frecuentes	Ia, Ib, II, III, V	Predomina el III
Tasa de mortalidad	4,7%	2,8%

Adaptada de Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, et al: Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis, *N Engl J Med* 342:15-20, 2000.

de membranas y el inicio prematuro del parto. Los recién nacidos pueden tener mal aspecto al nacer y la mayoría enferman durante las primeras 24 horas de vida. La infección intrauterina puede dar lugar a un aborto séptico o sufrimiento nada más nacer. Más del 80% de las enfermedades por EGB de comienzo precoz se manifiestan en forma de septicemia; la neumonía y la meningitis son otras formas de manifestación comunes. La bacteriemia asintomática no es habitual, pero puede ocurrir. En los pacientes sintomáticos pueden aparecer, en ocasiones, signos no específicos, como hipotermia o fiebre, irritabilidad, letargo, apnea y bradicardia. Los signos respiratorios son prominentes, independientemente de la presencia de neumonía, e incluyen cianosis, apnea, taquipnea, estertores, aleteo nasal y retracciones. Este cuadro se sigue a veces de un curso fulminante con inestabilidad hemodinámica, taquicardia, acidosis y shock. Puede desarrollarse una circulación fetal persistente. La neumonía asociada con infección precoz por EGB es difícil de distinguir del **síndrome de dificultad respiratoria**, tanto clínica como radiológicamente. Los pacientes con meningitis suelen presentar manifestaciones inespecíficas, como las descritas para septicemia o neumonía, e inicialmente no aparecen signos específicos de afectación del sistema nervioso central (SNC).

La **infección tardía por EGB** se produce en el séptimo día de vida o en días posteriores (hasta en los primeros 2-3 meses de vida) y, en general, se manifiesta como bacteriemia (45-65%) y meningitis (25-35%). También se pueden ver infecciones locales que afectan a huesos y articulaciones, piel y tejidos blandos, vía urinaria o pulmones. La celulitis y la adenitis, con frecuencia, se limitan a la región submandibular o parotidea. Al contrario que en la infección precoz, las complicaciones maternas obstétricas no representan un factor de riesgo de desarrollo de infección tardía. Los niños con infección tardía generalmente están menos graves en el momento de la presentación que los niños con infección precoz, y el curso es menos fulminante.

Después de la etapa temprana de la infancia, la enfermedad invasiva por EGB es poco frecuente. La bacteriemia sin foco es el síndrome más común asociado con enfermedad por EGB en niños después de este periodo. Las infecciones focales pueden ser meningitis, neumonía, endocarditis e infecciones de huesos y articulaciones.

DIAGNÓSTICO

Uno de los retos diagnósticos es diferenciar el síndrome de dificultad respiratoria de la infección neonatal invasiva por EGB en los niños prematuros, ya que ambos procesos comparten características clínicas y radiográficas. Una apnea grave, un inicio precoz de shock, unas anomalías en el recuento periférico de leucocitos y una mayor distensibilidad pulmonar pueden orientar hacia una enfermedad por EGB. Otros patógenos neonatales, como *Escherichia coli* o *Listeria monocytogenes*, pueden producir cuadros clínicamente indistinguibles de la infección por EGB.

El diagnóstico de enfermedad invasiva por EGB se establece mediante el aislamiento y la identificación del microorganismo a partir de un foco habitualmente estéril, como la sangre, la orina o el líquido cefalorraquídeo (LCR). El aislamiento a partir de aspirados gástricos, traqueales, de la piel o de las mucosas indica colonización, y no es diagnóstico de enfermedad invasiva. Se debe examinar el LCR en todos los neonatos con sospecha de septicemia, ya que los signos específicos de afectación del SNC suelen estar ausentes en presencia de meningitis, especialmente en la enfermedad precoz. Se dispone de pruebas para la detección de antígenos, como la aglutinación en látex, que utilizan suero específico antipolisacárido del grupo B, para realizar sobre muestras de orina, sangre o LCR, pero estas pruebas son menos sensibles que el cultivo. Además, con frecuencia se detecta antígeno en muestras de orina recogidas en bolsa de neonatos, por lo demás sanos, que están colonizados por EGB en el perineo o en el recto.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Con frecuencia se detectan anomalías en el recuento periférico de leucocitos, que incluyen un número absoluto elevado o disminuido de neutrófilos, un número elevado de cayados, una proporción cayados:neutrófilos totales aumentada o leucopenia. Se ha investigado la elevación de la proteína C reactiva como potencial marcador precoz de septicemia por EGB, pero los resultados no parecen fiables. Los hallazgos en la radiografía de tórax suelen ser indistinguibles de los del síndrome de dificultad respiratoria y pueden incluir patrones reticulonodulares, infiltrados parcheados, opacificaciones generalizadas, derrame pleural o aumento de la trama intersticial.

TRATAMIENTO

La penicilina G es el tratamiento de elección de los casos de infección por EGB confirmada. El tratamiento empírico de la septicemia neonatal que podría estar causada por EGB incluye generalmente ampicilina y un amino-

Tabla 211.2 Duración recomendada del tratamiento para manifestaciones de la enfermedad por EGB

TRATAMIENTO	DURACIÓN
Bacteriemia sin foco	10 días
Meningitis no complicada	14 días
Ventriculitis	Al menos 4 semanas
Artritis séptica u osteomielitis	3-4 semanas

Datos de la American Academy of Pediatrics: Group B streptococcal infections. En Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors: Red book: 2015 report of the Committee on Infectious Diseases, ed 30, Elk Grove Village, IL, 2015, American Academy of Pediatrics, pp 746-747.

glucósido, tanto para cubrir un amplio espectro a la espera de la identificación del microorganismo como para conseguir una actividad bactericida sinérgica. Cuando se haya identificado definitivamente el EGB y obtenido una buena respuesta clínica, puede completarse el tratamiento con penicilina sola. En particular, en los casos de meningitis, se recomienda emplear altas dosis de penicilina (450.000-500.000 unidades/kg/día) o ampicilina (300 mg/kg/día), debido a la relativamente elevada concentración mínima inhibitoria (CMI) de la penicilina para el EGB, así como a la posibilidad de un inóculo inicial elevado en el LCR. La duración del tratamiento depende del foco de infección y se verá modificada por las circunstancias clínicas (tabla 211.2). Los pacientes extremadamente enfermos cercanos a término con fallo respiratorio se han tratado con éxito con oxigenación por membrana extracorpórea.

En los casos de meningitis por EGB, algunos expertos recomiendan que se vuelva a examinar el LCR al cabo de 24-48 horas para determinar si se ha alcanzado su esterilidad. Un crecimiento persistente de EGB indicaría un foco intracraneal no sospechado o una dosis antibiótica insuficiente.

En la **enfermedad recidivante por EGB** se ha sugerido tratar con el antibiótico intravenoso estándar, seguido por un intento de erradicación de la colonización mucosa por EGB. Esta sugerencia se basa en los resultados de varios estudios en los que los microorganismos aislados en episodios recidivantes suelen ser idénticos entre sí e idénticos a los aislados colonizadores en el niño afectado. Para este propósito, se solía emplear rifampicina, pero un estudio reciente demuestra que la erradicación de la colonización de EGB en los niños no siempre se consigue con este fármaco. El tratamiento óptimo de esta situación poco habitual sigue sin aclararse.

PRONÓSTICO

Los estudios realizados de las décadas de 1970 y 1980 mostraron que un 30% de los niños que sobrevivieron tras una meningitis por EGB presentaban secuelas neurológicas mayores a largo plazo, como retraso en el desarrollo, cuadriplejia espástica, microcefalia, trastornos convulsivos, ceguera cortical o sordera; en otros supervivientes se pueden encontrar complicaciones neurológicas menos graves. En un estudio de lactantes que sobrevivieron a meningitis por EGB diagnosticados desde 1998 hasta 2006 se observó que un 19% de los pacientes tuvieron **deterioro neurológico** importante, y que un 25% tuvieron un deterioro de ligero a moderado en el seguimiento a largo plazo. La leucomalacia periventricular y el retraso grave en el desarrollo pueden ser el resultado de una enfermedad por EGB con shock acompañante en los niños prematuros, incluso en ausencia de meningitis. La evolución de las infecciones locales por EGB fuera del SNC, como los huesos o los tejidos blandos, suele ser favorable.

En la década de 1990, las tasas de mortalidad asociadas con infección neonatal precoz y tardía por EGB eran del 4,7 y el 2,8%, respectivamente. La mortalidad es más alta entre los prematuros; un estudio arrojó una cifra del 30% de mortalidad en los niños cuya edad gestacional era menor de 33 semanas y del 2% en los de 37 semanas o más. Las tasas de mortalidad en los niños de 3 meses a 14 años eran del 9% y, en adultos no gestantes, del 11,5%.

PREVENCIÓN

La persistente morbimortalidad por enfermedad perinatal a causa de EGB, a pesar de los avances en el cuidado neonatal, ha intensificado la investigación en torno a los modos de prevención. La investigación en prevención se ha centrado en dos abordajes: 1) eliminación de la colonización en la madre o en el niño (quimioprofilaxis), y 2) inducción de inmunidad protectora (inmunoprofilaxis).

Quimioprofilaxis

La administración de antibióticos en embarazadas *antes* del inicio del trabajo de parto no consigue erradicar de forma fiable la colonización materna por EGB y no constituye un modo eficaz de prevención de la enfermedad neonatal por EGB. Se puede interrumpir la colonización neonatal mediante la administración de antibióticos a la madre **durante el parto**. Los niños nacidos de madres colonizadas por EGB con parto prematuro o rotura prolongada de membranas a las que se administraba **quimioprofilaxis intraparto** tenían una tasa sustancialmente menor de colonización por EGB (9 frente al 51%) y de infección precoz (0 frente al 6%) que los niños nacidos de madres no tratadas. La fiebre materna posparto también era menor en el grupo tratado.

A mediados de la década de 1990 se publicaron unas directrices para la profilaxis que especificaban la administración de antibióticos intraparto a las mujeres identificadas como de *alto riesgo*, bien por criterios de cultivo o bien por criterios basados en factores de riesgo. Estas guías se revisaron en 2002 después de que los datos epidemiológicos indicaran un efecto protector superior siguiendo los **criterios de cultivo** en la prevención de la enfermedad neonatal por EGB, y en 2010 se publicó una nueva revisión de estas guías. De acuerdo con las recomendaciones actuales, se debe realizar una prueba de detección selectiva mediante cultivo vaginal y rectal a todas las mujeres embarazadas en la semana 35-37 de gestación, excepto a las que tengan bacteriuria por EGB durante el embarazo actual o un niño previo con enfermedad invasiva por EGB. Toda mujer con un cultivo prenatal positivo, bacteriuria por EGB durante el embarazo o con antecedentes de hijos que presentan enfermedad por EGB invasiva deben recibir antibióticos intraparto. Las mujeres cuyo estado de cultivo es desconocido (no se ha realizado cultivo, este es incompleto o los resultados no se conocen) y que tienen un parto prematuro (menos de 37 semanas de gestación), sufren una rotura prolongada de membranas (18 horas o más), experimentan fiebre intraparto (38°C o más) o tienen una prueba positiva de amplificación de ácidos nucleicos de EGB también deben recibir quimioprofilaxis durante el parto (figs. 211.2 y 211.3). No se recomienda la profilaxis intraparto de rutina en las mujeres con colonización por EGB que se someten a cesárea programada y que no han comenzado el trabajo de parto o no han sufrido una rotura de membranas.

La penicilina sigue siendo el agente preferido para la **profilaxis materna** por su espectro reducido y por la sensibilidad universal a la penicilina de los aislados de EGB asociados con infección humana. La ampicilina es una alternativa aceptable. Si se sospecha amnionitis, un tratamiento antibiótico de amplio espectro que incluya un agente activo frente a EGB debe sustituir a la profilaxis frente al EGB. Aislados ocasionales de EGB han demostrado una menor sensibilidad *in vitro* a la penicilina y otros antibióticos β -lactámicos en asociación con mutaciones en las proteínas de unión a penicilina. Sin embargo, se desconoce el significado clínico de estos valores de CMI más elevados. Dada la resistencia frecuente de EGB a clindamicina (hasta el 38%), debe utilizarse cefazolina en la mayoría de los casos de quimioprofilaxis intraparto para las mujeres que no toleran la penicilina. Para las mujeres alérgicas a penicilina con alto riesgo de anafilaxia, se debe utilizar clindamicina si se demuestra que los aislados son sensibles. Debe utilizarse vancomicina si los aislados son resistentes a clindamicina, si se demuestra que tienen una resistencia inducible o si se desconoce la sensibilidad a clindamicina.

Las directrices de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE.UU. proporcionan igualmente recomendaciones en relación con la prevención secundaria de la enfermedad por EGB de comienzo precoz en recién nacidos (fig. 211.4). El grado de la evaluación del recién nacido y de la decisión de instaurar antibióticos de modo empírico se guía por la evaluación clínica del niño, así como por la edad gestacional, los factores de riesgo maternos y el hecho de haber recibido profilaxis intraparto. En la era de la quimioprofilaxis materna, la mayoría de los casos de enfermedad de comienzo precoz se observan en niños nacidos de mujeres con cultivos de cribado prenatal negativos. Los datos obtenidos de un estudio epidemiológico amplio indican que la administración de antibióticos intraparto a la madre no modifica el espectro clínico ni retrasa el inicio de los signos clínicos en los niños que desarrollan enfermedad por EGB, a pesar de la profilaxis materna.

Una de las preocupaciones que ha suscitado la profilaxis materna intraparto es la posibilidad de que el empleo a gran escala de antibióticos en las parturientas pueda conducir a un aumento de las tasas de resistencia antimicrobiana o a infecciones infantiles por microorganismos distintos del EGB, pero esto no ha sido corroborado. En un estudio poblacional sobre infección neonatal precoz en el periodo 2005-2014, la incidencia de septicemia precoz, tanto global como causada por *E. coli*, se ha mantenido estable. Actualmente, el descenso sustancial en la enfermedad neonatal precoz por EGB favorece



Fig. 211.2 Algoritmo para la profilaxis intraparto contra el EGB en mujeres con trabajo de parto prematuro* (TPP). (De Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC 2010, MMWR Recomm Rep 59(RR-10):22, 2010.)

la continuación con la quimioprofilaxis intraparto generalizada, aunque se requiere un seguimiento continuo a este respecto.

Una limitación de la estrategia de quimioprofilaxis intraparto materna es que el empleo de antibiótico intraparto no parece tener efecto sobre la enfermedad neonatal tardía, los abortos o los nacidos muertos atribuidos a EGB, o la enfermedad por EGB en adultos. Además, con la extensión de la puesta en práctica de la quimioprofilaxis materna, se ha observado un mayor porcentaje de enfermedad neonatal de comienzo precoz en pacientes nacidos de mujeres con cultivos negativos; es decir, resultados falsos negativos en las pruebas de cribado.



* A <37 semanas y 0 días de gestación.

† Si se ha obtenido muestra rectovaginal de la paciente en las 5 semanas precedentes, los resultados de ese cultivo deben guiar el tratamiento. Las mujeres colonizadas con EGB deben recibir profilaxis antibótica intraparto. No están indicados los antibióticos para la profilaxis de EGB si el cribado rectovaginal realizado en las 5 semanas previas es negativo.

Los antibióticos que se dan por latencia en un contexto de RPMP que incluyen 2 g de ampicilina intravaginal (IV) en dosis única, seguidos de 1 g IV, cada 6 horas durante al menos 48 horas, se consideran adecuados para la profilaxis EGB. Si se administran otros regímenes, se debe iniciar además profilaxis EGB. La profilaxis EGB debe interrumpirse a las 48 horas si la mujer con RPMP no está con trabajo de parto. Si los resultados de un cribado de EGB hecho al ingreso están disponibles durante un período de 48 horas y son negativos, la profilaxis de EGB puede interrumpirse en ese momento.

H Salvo que un posterior cultivo de EGB antes del parto sea positivo.

Un cribado de EGB negativo se considera válido durante 5 semanas.

Si una paciente con RPMP entra en trabajo de parto y tiene un cribado de EGB negativo más de 5 semanas antes, debe volverse a someter a un cribado y tratar de acuerdo con este algoritmo en ese momento.

Fig. 211.3 Algoritmo para el cribado de colonización por EGB y uso de profilaxis intraparto en mujeres con rotura prematura de membranas pretermino* (RPMP). (De Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC 2010. MMWR Recomm Rep 59(RR-10):22, 2010.)

Inmunización materna

Estudios en humanos demuestran que el paso transplacentario de anticuerpos maternos contra el polisacárido capsular, adquiridos de forma natural, protege a los recién nacidos de la infección invasiva por EGB, y que se produce un paso transplacentario eficaz de anticuerpos inducidos por vacuna. Se han confeccionado, para su uso en humanos, vacunas conjugadas compuestas por polisacárido capsular de EGB y proteínas transportadoras. En los primeros ensayos clínicos, las vacunas conjugadas contra EGB se toleraron bien e indujeron niveles de anticuerpos funcionales muy por encima de los considerados protectores en más de un 90% de los sujetos. Se administró de forma segura en mujeres embarazadas una vacuna con polisacárido tipo III unido a toxoide tetánico, y se obtuvo anticuerpo tipo-



* Una evaluación diagnóstica completa incluye un hemograma, un hemograma completo que incluya recuento leucocitario diferencial y plaquetario, una radiografía torácica (si hay anomalías respiratorias) y una punzón lumbar (si el paciente está lo suficientemente estable como para tolerar el procedimiento y se sospecha septicemia).

† El tratamiento antibiótico debe dirigirse hacia las causas más frecuentes de septicemia neonatal, con ampicilina intravaginal para el EGB y cobertura frente a otros microorganismos (incluido *Escherichia coli* y otros patógenos gramnegativos), y debe considerar los patrones locales de resistencia antibótica.

‡ Es importante la consulta con los obstetras para determinar el nivel de sospecha clínica de concomitante. La concomitante se diagnostica clínicamente y algunos signos son inspecíficos.

§ Una evaluación limitada incluye un hemograma (al nacimiento) y un hemograma completo con recuento leucocitario diferencial y plaquetario (al nacimiento y/o a las 6-12 horas de vida).

|| Si se desarrollan signos de septicemia, debe realizarse una evaluación diagnóstica completa e instaurarse tratamiento antibiótico.

¶ Si se han cumplido 37 semanas de gestación o más, la observación puede ser domiciliaria después de 24 horas si se satisfacen otros criterios de alta. se dispone fácilmente de acceso a la atención médica y hay una persona que pueda cumplir plenamente las instrucciones relacionadas con la observación domiciliaria. Si no se satisfacen estas condiciones, el niño debe ser observado en el hospital durante al menos 48 horas y hasta que se alcancen los criterios de alta.

** Algunos expertos recomiendan un hemograma completo con recuento diferencial y plaquetario a las 6-12 horas de vida.

Fig. 211.4 Algoritmo para la prevención secundaria de la enfermedad precoz por EGB en recién nacidos. (De Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC 2010. MMWR Recomm Rep 59(RR-10):22, 2010.)

específico activo que se transportó eficazmente al feto. Las vacunas que contienen proteínas de superficie de EGB han sido consideradas la manera de proporcionar protección contra cepas de múltiples serotipos, y la disponibilidad de secuenciación genómica completa ha facilitado la identificación de candidatos a vacuna proteína.

Una vacuna materna eficaz contra el EGB administrada antes del embarazo o durante el mismo debería dar lugar al paso de anticuerpos transplacentarios que protegieran al feto y al recién nacido contra infecciones por

diversos serotipos de EGB. Esta vacuna eliminaría la necesidad de realizar engorrosos cultivos durante el embarazo; evitaría los riesgos asociados con la profilaxis antibiótica a gran escala; tendría, sin lugar a duda, un importante efecto tanto en la infección precoz como en la tardía; y proporcionaría una estrategia preventiva en países de renta media y baja, donde la profilaxis materna no es factible. La quimioprofilaxis intraparto seguiría constituyendo un importante aspecto de la prevención, en particular en las mujeres que no se hayan inmunizado contra EGB o en los niños nacidos tan prematuramente que los anticuerpos adquiridos por vía transplacentaria probablemente no hayan alcanzado niveles lo bastante elevados como para conferir protección.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 212

Estreptococos no del grupo A ni B

David B. Haslam

El género *Streptococcus* es excepcionalmente diverso e incluye los importantes patógenos humanos *Streptococcus pyogenes* (estreptococo del grupo A), *Streptococcus agalactiae* (estreptococo del grupo B) y *Streptococcus pneumoniae*. Otros patógenos importantes incluyen especies formadoras de colonias de gran tamaño que portan los antígenos de Lancefield de los grupos C y G y numerosas variantes formadoras de colonias pequeñas que pueden o no expresar el antígeno hidrato de carbono de Lancefield incluido en los estreptococos viridans (tabla 212.1). Este capítulo se centra en *Streptococcus dysgalactiae* subespecie *equisimilis*, conocido comúnmente como «estreptococos de los grupos C y G», mientras que en el capítulo 209 se trata *S. pneumoniae* y en el capítulo 213 se comentan los enterococos.

Todos los miembros del género *Streptococcus* son microorganismos grampositivos y catalasa-negativos. Clásicamente, se han empleado las

características del antígeno hidrato de carbono de Lancefield, la actividad hemolítica y la morfología de la colonia para distinguir de modo más preciso los estreptococos y clasificarlos. Estas características proporcionan un armazón útil para el profesional clínico y siguen constituyendo en la actualidad el esquema de clasificación habitualmente utilizado. Sin embargo, el agrupamiento basado en estas características fenotípicas no se correlaciona precisamente con la interrelación genética, y cada vez está más claro que la propensión a la enfermedad se correlaciona mejor con la homología de secuencias que con el agrupamiento de Lancefield o la actividad hemolítica.

En este capítulo, los estreptococos de los grupos C y G hacen referencia exclusivamente a los microorganismos formadores de colonias grandes, con frecuencia denominados *S. pyogenes-like*, ya que sus características microbiológicas y clínicas tienden a remediar las del estreptococo del grupo A. A pesar de sus diferentes antígenos de Lancefield, los estreptococos de los grupos C y G son genéticamente casi idénticos y están colocados dentro de *S. dysgalactiae* subespecie *equisimilis* (SDSE). Sus secuencias genómicas equidistan aproximadamente entre *S. pyogenes* y patógenos de animales portadores del antígeno del grupo C, que se clasifican como *S. dysgalactiae* subespecie *dysgalactiae*. Es probable que estas dos subespecies de *S. dysgalactiae* se separen en especies distintas en el futuro, cuando su agrupamiento basado en las secuencias refleje su propensión a causar infecciones en humanos (representado por la subespecie *equisimilis*) y en animales (representado por la subespecie *dysgalactiae*).

Los estreptococos de los grupos C y G comparten varios factores de virulencia con *S. pyogenes*, incluida la producción de estreptolisina O, proteína M, exotoxina B pirogénica estreptocócica e hialuronidasa. La proteína M es similar a la de *S. pyogenes* y puede explicar la **glomerulonefritis** postinfecciosa que se observa de modo ocasional después de la infección por estos microorganismos. Se ha relacionado un síndrome similar al **shock tóxico** asociado con la infección por estreptococos de los grupos C y G con la producción de proteína M y de una exotoxina pirogénica por SDSE.

Los organismos SDSE son habitantes comunes de la faringe y se detectan hasta en el 5% de los niños asintomáticos. Otros sitios potenciales de colonización son la piel y el tubo digestivo. Se describe colonización de la vagina y puede ser el origen de SDSE ocasional aislado del ombligo de neonatos sanos.

Las **manifestaciones clínicas** de enfermedad causada por SDSE se superponen con las causadas por *S. pyogenes*. En los niños, estos microorganismos están implicados frecuentemente en la **faringitis**. Es difícil determinar el verdadero papel de estos microorganismos como causa de faringitis, por ser común la colonización asintomática. No obstante, se han descrito varias epidemias de faringitis por SDSE, incluidos brotes transmitidos por alimentos. Un estudio hecho en Japón reportó la detección de un 15% de *S. pyogenes* y

Tabla 212.1 Relación entre los estreptococos identificados mediante la clasificación de Lancefield y las reacciones hemolíticas con los lugares de colonización y las patologías

	ESTREPTOCOCO DEL GRUPO A (<i>S. pyogenes</i>)	ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B (<i>S. agalactiae</i>)	OTROS ESTREPTOCOCOS β -HEMOLÍTICOS	ESTREPTOCOCOS VIRIDANS
Hemólisis	β	β	β	α
Grupo de Lancefield	A	B	C-H, K-V Especialmente C y G	
Especies o cepas	Tipos M (>180)	Serotipos (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, y VIII)		<i>S. bovis</i> <i>S. mitis</i> <i>S. mutans</i> <i>S. sanguis</i> Muchos otros
Flora normal	Faringe, piel, ano	Tubo digestivo y aparato genitourinario	Faringe, piel, tubo digestivo y aparato genitourinario	Faringe, nariz, piel, aparato genitourinario
Infecciones habituales en el ser humano	Faringitis, amigdalitis, erisipela, impétigo, septicemia, infecciones de heridas, fascitis necrosante, celulitis, meningitis, neumonía, escarlatina, síndrome parecido al shock tóxico, fiebre reumática, glomerulonefritis aguda	Septicemia puerperal, corioamnionitis, endocarditis, septicemia neonatal, meningitis, osteomielitis, neumonía	Infecciones de heridas, septicemia puerperal, celulitis, sinusitis, endocarditis, absceso cerebral, septicemia, infecciones nosocomiales, infecciones oportunistas	Endocarditis, infecciones por mordedura humana

α , hemólisis parcial; β , hemólisis completa; γ , ausencia de hemólisis (anhemolítica).

un 2% de SDSE en niños con faringitis. La forma de presentación clínica del SDSE es indiferenciable de la faringitis asociada con *S. pyogenes*. Algunos informes de casos clínicos aislados han descrito la **neumonía** SDSE en niños, que se complica a menudo con formación de abscesos, el empiema y la bacteriemia. Entre otras infecciones respiratorias, se incluyen algunas descripciones de epiglotitis y sinusitis.

Los SDSE son causa significativa de infecciones de la piel y los tejidos blandos. Al igual que con *S. pyogenes*, la **linfangitis** puede complicar infecciones superficiales causadas por SDSE. Las infecciones musculoesqueléticas, sobre todo la artritis piógena, están causadas ocasionalmente por SDSE. Los casos pediátricos son infrecuentes, pero puede estar aumentando su incidencia.

Se ha descrito **artritis reactiva** tras la infección por SDSE; sin embargo, al contrario que con *S. pyogenes*, la asociación entre la infección por SDSE y la fiebre reumática aguda no se ha definido bien, y no se recomienda profilaxis antibiótica tras una artritis reactiva por SDSE.

Se han descrito endocarditis, bacteriemia, abscesos cerebrales y síndrome del shock tóxico causados por SDSE, pero no son frecuentes en niños. Estas infecciones, generalmente, se dan en niños con defectos inmunitarios o en adolescentes tras un retraso en el diagnóstico de sinusitis.

Estos microorganismos pueden causar **septicemia** neonatal similar a la enfermedad estreptocócica B de comienzo precoz. Entre los factores de riesgo, se incluyen prematuridad y rotura de membranas prolongada. Se puede observar dificultad respiratoria, hipotensión, apnea, bradicardia y coagulación intravascular diseminada, y es común la infección materna asociada. También se ha descrito el síndrome del shock tóxico neonatal asociado con SDSE.

El **tratamiento** de las infecciones por SDSE es similar al de las infecciones causadas por *S. pyogenes*. Estos microorganismos conservan la sensibilidad a la penicilina y otros β-lactámicos. Otros agentes con una actividad fiable son linezolid, quinupristina-dalfopristina y vancomicina, aunque algunos aislados ocasionales muestran tolerancia a la vancomicina. La clindamicina y los macrólidos poseen una mala actividad bactericida frente a estos microorganismos y presentan altas tasas de resistencia. Se ha descrito resistencia a las quinolonas, y hasta el 70% de los SDSE son resistentes a la tetraciclina.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 213

Enterococcus

David B. Haslam

Enterococcus, reconocido desde hace tiempo como patógeno en determinadas poblaciones, se ha convertido en una causa frecuente y preocupante de infección adquirida en hospitales en las dos últimas décadas. Los enterococos fueron clasificados antiguamente, junto con *Streptococcus bovis* y *Streptococcus equinus*, como grupo estreptocócico D de Lancefield, pero ahora constituyen un género separado y son bien conocidos como causantes de infección adquirida en el hospital y por su resistencia a antibióticos.

Etiología

Los enterococos son grampositivos anaerobios facultativos catalasa-negativos que crecen en parejas o en cadenas cortas. La mayoría son no hemolíticos (también llamados γ-hemolíticos) en agar sangre de carnero, aunque algunos tienen actividad α- o β-hemolítica. Se distinguen de la mayoría de los estreptococos que se pueden agrupar por el método de Lancefield por su capacidad de crecimiento en bilis y de hidrolizar la esculina. Los enterococos son capaces de crecer en NaCl al 6,5% y de hidrolizar la L-pirrolidinol-β-naftilamida, características empleadas por los laboratorios clínicos para distinguirlos de los estreptococos del grupo D. La identificación de especies se basa en diferentes patrones de fermentación de hidratos de carbono.

Epidemiología

Los enterococos habitan en el tubo digestivo de humanos y otros organismos de todo el reino animal, lo que sugiere que están muy evolucionados para ocupar este nicho. Las secreciones orales, la placa dental, la vía respiratoria superior, la piel y la vagina también pueden estar colonizadas por

Enterococcus. *Enterococcus faecalis* es el microorganismo predominante, con colonización que se produce habitualmente en la primera semana de vida. En la etapa adulta, la colonización por *E. faecalis* es casi ubicua, pero es responsable de una fracción menor de la microbiota intestinal en el huésped sano. La colonización por *Enterococcus faecium* es menos constante, aunque aproximadamente un 25% de los adultos son portadores de este microorganismo, generalmente con muy baja abundancia. La desestructuración de la microbiota intestinal normal por exposición a antibióticos o trasplante de células madre hematopoyéticas enriquece de modo acusado la abundancia fecal de enterococos y aumenta de modo espectacular el riesgo de una infección posterior del torrente circulatorio.

E. faecalis es el responsable de aproximadamente el 80% de las infecciones por enterococos, y la mayor parte de las restantes infecciones están causadas por *E. faecium*. Solo de modo infrecuente otras especies, como *Enterococcus gallinarum* y *Enterococcus casseliflavus*, se asocian a infección, pero estos microorganismos destacan por su resistencia intrínseca de bajo nivel a la vancomicina. La secuenciación genómica completa sugiere que la flora indígena del paciente es el origen de la infección enterocócica en la mayoría de los casos. Sin embargo, puede producirse la diseminación directa de persona a persona o de dispositivos médicos contaminados, sobre todo en salas y unidades de cuidados intensivos de recién nacidos (UCIN), donde la diseminación nosocomial ha dado lugar a brotes hospitalarios.

PATOGENIA

Los enterococos no son microorganismos que causen una invasión agresiva; solo suelen generar una enfermedad en niños con lesiones en las superficies mucosas o con alteración de la respuesta inmunitaria. Su espectacular aparición como causa de infección nosocomial se debe a su resistencia a los antibióticos de empleo habitual en la práctica clínica hospitalaria. Los **enterococos asociados a hospitales** carecen generalmente de elementos CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeat*, «repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas»). Su diverso repertorio de resistencia antimicrobiana se relaciona probablemente con una deficiente defensa mediada por CRISPR frente a la transferencia génica horizontal de mediación fágica. En la patogénesis están implicadas moléculas segregadas y de la superficie molecular. Los factores que promueven la adhesión, como la proteína de superficie Eps, dan cuenta probablemente de la propensión de este microorganismo a producir endocarditis e infecciones del tracto urinario (ITU). La capacidad para formar biopelículas probablemente facilita la colonización de los catéteres urinarios y vasculares. Otros factores de virulencia propuestos son la citolisin, la sustancia de agregación, la gelatinasa y el superóxido extracelular.

Resistencia a antibióticos

Los enterococos son *muy resistentes* a las cefalosporinas y a las penicilinas semisintéticas, como la nafcilina, la oxacilina y la meticilina. Tienen una resistencia moderada a las penicilinas de espectro extendido, como la ticarcilina y la carbenicilina. Los β-lactámicos más activos contra los enterococos son la ampicilina, el imipenem y la penicilina. Algunas cepas de *E. faecalis* y *E. faecium* muestran menor resistencia a antibióticos β-lactámicos debido a mutaciones en la proteína 5 de unión a la penicilina. Por otro lado, algunas cepas ocasionales de *E. faecalis* producen una β-lactamasa codificada por un plásmido y parecida a la de *Staphylococcus*. Estos aislados son totalmente resistentes a las penicilinas, y se necesita la combinación de una penicilina con un inhibidor de la β-lactamasa, o el empleo de imipenem o vancomicina. Cualquier fármaco puede resultar insuficiente empleado en monoterapia para las infecciones graves en las que se desea una elevada actividad bactericida ([tablas 213.1 y 213.2](#)).

Tabla 213.1 Mecanismos de resistencia intrínseca en *Enterococcus*

ANTIMICROBIANO	MECANISMO
Ampicilina, penicilina	Proteína de unión alterada
Aminoglucósido (bajo nivel)	Disminución de la permeabilidad, unión ribosómica alterada
Clindamicina	Unión ribosómica alterada
Eritromicina	Unión ribosómica alterada
Tetraciclinas	Bomba de eflujo
Trimetoprima-sulfametoaxazol	Utilizan folato exógeno

Tabla 213.2 Mecanismos de resistencia adquirida en *Enterococcus*

ANTIMICROBIANO	MECANISMO
Ampicilina, penicilina (alto nivel)	Mutación de PBP-5
Aminoglucósido (alto nivel)	Modificación enzimática
Quinolonas	Mutación en ADN girasa
Cloranfenicol	Bomba de eflujo
Glucopéptido	Alteración de la unión a la pared celular
Quinupristina-dalfopristina	Modificación ribosómica, bomba de eflujo
Linezolid	Mutación puntual
Daptomicina	Desconocido

Todos los enterococos tienen una *resistencia intrínseca de bajo nivel* a los aminoglucósidos, porque estos antibióticos se transportan mal a través de la pared celular de *Enterococcus*. El empleo concomitante de un fármaco activo contra la pared celular, como un β -lactámico o un glucopéptido, mejora la permeabilidad de la pared celular para los aminoglucósidos, y el resultado es una acción bactericida sinérgica. No obstante, algunos enterococos muestran resistencia de alto nivel, definida como concentración inhibitoria media (CIM) mayor de 2.000 $\mu\text{g}/\text{ml}$, debido a la modificación o la inactivación de los aminoglucósidos. Las cepas que muestran alta resistencia, e incluso algunos aislados con resistencia moderada, no se ven afectadas de forma sinérgica por la combinación de aminoglucósidos y antibióticos activos contra la pared celular.

Se han descrito enterococos con resistencia a casi todas las demás clases de antibióticos, incluidos las tetraciclinas, los macrólidos y el cloranfenicol, y se precisan pruebas individuales de sensibilidad a estos antibióticos cuando se considere su uso. A pesar de la aparente sensibilidad *in vitro*, la trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMX) tiene poca actividad *in vivo* y no debe emplearse como fármaco principal contra las infecciones enterocócicas.

Mientras que la ampicilina y la vancomicina siguen teniendo actividad contra *E. faecalis*, la resistencia a ambos antibióticos es prevalente en *E. faecium*. La resistencia a la vancomicina ($\text{CMI} > 32 \mu\text{g}/\text{ml}$) y a otros glucopéptidos, como la teicoplanina, se observa en más del 30% de las infecciones invasivas por *E. faecium*. Las tasas de *Enterococcus* resistente a vancomicina (ERV) se han duplicado desde el año 2000 y se han convertido en un reto importante en la atención de los pacientes hospitalizados. La mortalidad en los pacientes con infección en el torrente circulatorio por ERV es considerable, y el tratamiento se ve complicado por la frecuente resistencia de ERV a la mayoría de las otras clases de antibióticos. En los casos de *E. faecalis* y de *E. faecium*, se han descrito resistencias de nivel alto y moderado. La resistencia de alto nivel ($\text{CMI} \geq 64 \mu\text{g}/\text{ml}$) se puede transferir mediante conjugación y suele deberse a la transferencia mediada por plásmido del gen *vanA*. Esta resistencia es más frecuente en *E. faecium*, pero cada vez se aprecia más en *E. faecalis*. La resistencia de nivel moderado ($\text{CMI} \text{ de } 8\text{--}256 \mu\text{g}/\text{ml}$) es el resultado de un homólogo cromosómico de *vanA*, llamado *vanB*. Los enterococos portadores del gen *vanB* son resistentes a la vancomicina y, al principio, muestran sensibilidad a la teicoplanina, aunque durante el tratamiento pueden desarrollar resistencia. La resistencia a los agentes más novedosos, como linezolid y daptomicina, es infrecuente hasta el presente. La resistencia a linezolid es consecuencia de mutaciones en la subunidad ribosómica 26S, mientras que la resistencia a daptomicina se asocia con mutaciones en genes requeridos para la síntesis y la reparación de la membrana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Entre los pacientes pediátricos, las infecciones por *Enterococcus* se producían tradicionalmente en los recién nacidos. Sin embargo, la infección en niños de más edad es cada vez más frecuente. La mayoría de las infecciones por *Enterococcus* se dan en pacientes con alteración de las barreras físicas naturales, como el tubo digestivo, la piel o las vías urinarias. Otros factores de riesgo de infección por *Enterococcus* son la quimioterapia, la hospitalización prolongada, los catéteres intravasculares permanentes, el uso previo de antibióticos y la alteración de la inmunidad.

Infecciones neonatales

Enterococcus es el responsable de hasta un 15% de las bacteriemias y las septicemias neonatales. Como las infecciones por estreptococo del grupo B,

las infecciones por *Enterococcus* se observan en dos contextos distintos en los pacientes neonatales. Su comienzo precoz (con menos de 7 días de edad) simula la septicemia precoz por estreptococo del grupo B, aunque tiende a ser más leve. La septicemia precoz por *Enterococcus* se produce con más frecuencia en recién nacidos a término por lo demás sanos. La infección tardía (7 días de edad o más) se asocia a factores de riesgo como la prematuridad extrema, la presencia de catéteres intravasculares o la **enterococlosis necrosante** (ECN), o puede seguir a un procedimiento quirúrgico intraabdominal. Los síntomas de la infección tardía son más graves que los de la precoz y consisten en apnea, bradicardia y deterioro del estado funcional respiratorio. Infecciones locales, como los abscesos de cuero cabelludo y la infección del catéter, suelen asociarse a ella. Las tasas de mortalidad van desde un 6% en la septicemia precoz hasta un 15% en las infecciones tardías asociadas a ECN.

Los enterococos son una causa ocasional de **meningitis**. En particular en los neonatos, la meningitis se produce como complicación de una septicemia. El microorganismo puede llegar al sistema nervioso central por diseminación contigua, como en el caso de un defecto en el tubo neural, o en asociación con una derivación intraventricular. La meningitis enterocócica puede relacionarse con mínimas anomalías en el líquido cefalorraquídeo.

Infecciones en niños mayores

Enterococcus rara vez es causa de ITU en los niños sanos, pero es la causa de un 15% de los casos de ITU de adquisición nosocomial, tanto en niños como en adultos. La presencia de un catéter urinario es el factor de riesgo principal de ITU nosocomial. Los enterococos se aíslan con frecuencia en las infecciones intraabdominales que siguen a una perforación intestinal o a una cirugía. Se ha cuestionado su importancia en las infecciones polimicrobianas, aunque las tasas de mortalidad son más altas cuando la infección intraabdominal incluye al enterococo. *Enterococcus* es una causa cada vez más común de bacteriemia nosocomial, incluida la bacteriemia relacionada con catéter (BRC), y es responsable de aproximadamente el 10% de las BRC en niños, por detrás únicamente de las causadas por estafilococos coagulasa-negativos y *Staphylococcus aureus*. Los factores predisponentes a bacteriemia y endocarditis enterocócica comprenden los catéteres venosos centrales, la cirugía gastrointestinal, la inmunodeficiencia y las anomalías cardiovasculares. Los factores de riesgo de bacteriemia por ERV son hospitalización en unidad de hematología/oncología, ventilación mecánica prolongada, inmunosupresión y reciente exposición a antibióticos de amplio espectro.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las infecciones invasivas por *Enterococcus* debe tener en cuenta que estos microorganismos son, con frecuencia, resistentes a los antibióticos comúnmente utilizados como terapia empírica. En especial, no deben emplearse **cefalosporinas** en aquellos casos en los que se haya identificado o se sospeche *Enterococcus*. En general, en el huésped inmunocompetente, las infecciones menores localizadas por *Enterococcus* sensible pueden tratarse con ampicilina sola. Los antibióticos con actividad inhibidora de β -lactamasa (ácido clavulánico o sulbactam) proporcionan una ventaja adicional únicamente contra los pocos microorganismos cuya resistencia se debe a la producción de β -lactamasa. En las ITU no complicadas, la nitrofurantoina es eficaz cuando se sabe que el microorganismo es sensible a este antibiótico.

Las infecciones invasivas, como la septicemia, la meningitis y la endocarditis, por lo general se tratan con penicilina o ampicilina si el germe es sensible. Tradicionalmente se asociaba también un aminoglucósido, pero debido a la nefrototoxicidad no se recomienda de rutina en las bacteriemias no complicadas por enterococo. La vancomicina puede sustituir a la penicilina en los pacientes alérgicos, pero debe emplearse junto con un aminoglucósido, ya que por sí sola no es bactericida. La endocarditis debida a cepas con alto nivel de resistencia a aminoglucósidos puede recidivar incluso tras un tratamiento prolongado. Se ha propuesto el empleo de altas dosis o de perfusión continua de penicilina para tratar estas infecciones en adultos, pero la sustitución valvular puede llegar a ser necesaria en última instancia. En los pacientes con bacteriemia enterocócica asociada a un catéter, este debe retirarse con rapidez en la mayoría de los casos, aunque en ocasiones se ha conservado el catéter infectado mediante el uso combinado de ampicilina o vancomicina con un aminoglucósido.

Tratamiento de los enterococos resistentes a vancomicina

El tratamiento de las infecciones graves causadas por cepas multirresistentes resistentes a la vancomicina es un reto especial. El **linezolid**, un antibiótico del grupo de las oxazolidinonas que inhibe la síntesis proteica, es bactericida contra la mayoría de las cepas de *E. faecium* y de *E. faecalis*, incluidos

los aislados resistentes a la vancomicina. Las tasas de respuesta suelen ser mayores del 90%, incluidos los casos de bacteriemia y septicemia, y este antibiótico se ha convertido en el agente preferido del tratamiento de las infecciones por ERV en muchos centros. Informes anecdóticos ponen de manifiesto el éxito del linezolid en el tratamiento de meningitis causada por ERV. Por desgracia, como se ha visto con otros antibióticos, está documentada la resistencia a linezolid y puede producirse la diseminación nosocomial de estos microorganismos. Con frecuencia, el linezolid produce una supresión reversible de la médula ósea después de un uso prolongado, y se asocia con infrecuentes apariciones de acidosis láctica y de neuropatía periférica irreversible. Puede observarse el **síndrome serotonínico** en pacientes que toman de modo concomitante antidepresivos selectivos inhibidores de la recaptación de serotonina. Entre las oxazolidinonas en desarrollo se incluye el **tedizolid**, que tiene mejor actividad *in vitro* frente a enterococos y parece tener unos perfiles farmacocinéticos y de toxicidad favorables en comparación con el linezolid.

La **daptomicina** es un lipopéptido cíclico que es rápidamente bactericida frente a una amplia gama de microorganismos grampositivos. El antibiótico se inserta en la pared celular bacteriana, causando despolarización de la membrana y muerte celular. Se ha aprobado para el tratamiento de adultos con infecciones graves de la piel y los tejidos blandos, endocarditis del lado derecho y bacteriemia debida a microorganismos sensibles. La mayoría de las cepas de ERV (tanto *E. faecium* como *E. faecalis*) son sensibles a daptomicina *in vitro*, y su eficacia en pacientes adultos con ERV parece ser similar a la del linezolid. La experiencia con daptomicina en niños es limitada, sobre todo en el marco de infecciones por *Enterococcus*. Sin embargo, a tenor de la experiencia con pacientes adultos, la daptomicina puede ser una alternativa al linezolid cuando la resistencia o los efectos secundarios limitan la utilidad de dicho antibiótico. Puede que las dosis de daptomicina tengan que ser más altas en niños en comparación con las de los adultos, debido a un aclaramiento renal más rápido. El antibiótico tiene una actividad no fiable en el pulmón y, por tanto, no debe utilizarse como único agente para tratar la neumonía. Se ha descrito rara vez resistencia tanto de *Staphylococcus aureus* como de *Enterococcus* a la daptomicina, que en ocasiones ha aparecido durante el tratamiento.

La **quinupristina-dalfopristina** es un antibiótico combinado del tipo de las estreptograminas que inhibe la síntesis bacteriana de proteínas en dos etapas diferentes. Presenta actividad contra la mayoría de las cepas de *E. faecium*, incluidas las de alto nivel de resistencia a la vancomicina. Aproximadamente un 90% de las cepas de *E. faecium* son sensibles a quinupristina-dalfopristina *in vitro*. Sin embargo, este antibiótico es inactivo contra *E. faecalis*, por lo que no debe emplearse como fármaco único contra microorganismos grampositivos hasta que se excluya por el cultivo la presencia de *E. faecalis*. Los estudios sobre niños muestran que este antibiótico es eficaz y, en general, bien tolerado, aunque se han descrito episodios de artralgia y mialgia durante el tratamiento. Se ha descrito resistencia a él, pero es rara.

La **tigeciclina** es el primer antibiótico glicilcíclico clínicamente disponible. Se trata de un derivado de espectro ampliado de la familia de las tetraciclinas. Este agente inhibe la síntesis de proteínas al unirse al ribosoma 30S y es bacteriostático frente a los microorganismos sensibles. La tigeciclina tiene una amplia actividad contra microorganismos grampositivos, gramnegativos y anaerobios, incluidos *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) y ERV, y está aprobado para el tratamiento de adultos con infecciones de la piel y los tejidos blandos e infecciones intraabdominales debidas a microorganismos sensibles. No se ha demostrado aún su eficacia en infecciones por ERV en estudios clínicos y hay escasa experiencia publicada con empleo de tigeciclina en niños hasta el presente. Al igual que otros antibióticos tetracíclicos, el empleo de tigeciclina puede producir discromía de los dientes y, por lo general, debe evitarse en niños menores de 8 años de edad. Son comunes los efectos secundarios gastrointestinales, que pueden ser intolerables.

La **ceftarolina**, una cefalosporina de quinta generación con actividad frente a SARM, tiene actividad frente a muchas cepas de *E. faecalis* y puede ser muy sinérgica con daptomicina frente a cepas no sensibles a daptomicina. La ceftarolina tiene una actividad pobre contra *E. faecium* y no debe usarse como único agente para tratar infecciones por este organismo.

PREVENCIÓN

Las estrategias de prevención de la infección por enterococos suponen la retirada precoz de los catéteres urinarios e intravenosos y el desbridamiento de los tejidos necróticos. Las medidas generales de control de infecciones, como el seguimiento de los cultivos, el aislamiento de cohortes de los pacientes y del personal, y el empleo estricto de bata y guantes son eficaces en la disminución de las tasas de colonización por ERV. No obstante, los microorganismos pueden persistir en objetos inanimados, como estetoscopios, lo que complica el control de su diseminación nosocomial. Para

prevenir el surgimiento y la diseminación de los enterococos resistentes a la vancomicina, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE.UU. han elaborado unas pautas para el empleo prudente de la vancomicina. Se piensa también que los antibióticos con una amplia actividad frente a microorganismos anaerobios contribuyen a la colonización por ERV, lo que sugiere que un empleo prudente de tales antibióticos puede ayudar también a limitar la diseminación de ERV. Se han intentado estrategias de descolonización, pero son generalmente ineficaces en la erradicación del estado de portador de ERV en la piel o en el tubo digestivo. En particular, no está indicado el tratamiento antimicrobiano para esta finalidad. En la actualidad, no está claro el papel de los agentes probióticos en la eliminación de la colonización de ERV, pero pueden ayudar en el empleo antimicrobiano prudente y otras intervenciones de control de infecciones en la limitación de la diseminación nosocomial de ERV.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 214

Difteria (*Corynebacterium diphtheriae*)

Amruta Padhye y Stephanie A. Fritz

La difteria es una infección tóxica aguda causada por especies de *Corynebacterium*, generalmente *Corynebacterium diphtheriae* y rara vez cepas toxigénicas de *Corynebacterium ulcerans*. A principios del siglo XX, la difteria dejó de ser una causa importante de mortalidad infantil en Occidente para convertirse en una entidad médica rara. Los recuerdos recurrentes de la fragilidad de este éxito, en especial en zonas de conflicto, subrayan la necesidad de continuar con una promoción energética de los mismos principios de control en toda la comunidad global.

ETIOLOGÍA

Las corinebacterias son bacilos grampositivos aerobios, no encapsulados, no formadores de esporas y principalmente no móviles y pleomórficos. *C. diphtheriae* es, con diferencia, el agente más comúnmente aislado de difteria. *C. ulcerans* suele aislarse de animales y puede provocar una enfermedad humana similar a la producida por *C. diphtheriae*. Para su aislamiento se requiere el uso de un medio selectivo (agar sangre con cistina-telurito o agar Tinsdale), que inhibe el crecimiento de microorganismos competidores y que, cuando es reducido por *C. diphtheriae*, deja colonias de color negro/gris. La diferenciación entre *C. diphtheriae* y *C. ulcerans* se basa en la actividad ureasa, ya que *C. ulcerans* es ureasa-positivo. Se diferencian cuatro biotipos capaces de causar difteria (*mitis*, *intermedius*, *belfanti* y *gravis*), según la morfología de las colonias, la hemólisis y las reacciones de fermentación. La capacidad para producir la toxina difterídica resulta de la adquisición de un corinebacteriófago lisogénico, bien por *C. diphtheriae* o bien por *C. ulcerans*, que codifica el gen de la toxina difterídica y confiere el potencial de producir difteria a estas cepas. Por tanto, *C. diphtheriae* no toxigénica indígena puede transformarse en toxigénica y causante de la enfermedad tras la importación de un *C. diphtheriae* toxigénico. Es necesario demostrar la producción de toxina difterídica mediante el test de Elek modificado, una técnica de inmunoprecipitación en agar, solo o en combinación con la prueba de reacción de la cadena de polimerasa (PCR) para la presencia del gen de la toxina. Las cepas toxigénicas y no toxigénicas son indistinguibles por el tipo de colonia, por microscopia o por pruebas bioquímicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Al contrario que otros difteroides (bacterias corineformes), que son ubicuos en la naturaleza, *C. diphtheriae* es un habitante exclusivo de las mucosas y la piel del ser humano. La diseminación se produce a través de las gotitas respiratorias, por contacto directo con secreciones respiratorias de individuos sintomáticos o por los exudados de lesiones cutáneas infectadas. Los portadores respiratorios asintomáticos son un medio importante de transmisión. Allí donde la difteria es endémica, un 3-5%