

de 200 hasta 500 mg/dl a los 30 minutos de haber ingerido el alimento e hipoglucemia grave (media de 32 mg/dl en una serie) después de 1,5-3 horas. La fase de hiperglucemia precoz se asocia a una liberación rápida y excesiva de insulina que causa la hipoglucemia de rebote. En algunos pacientes, la respuesta del glucagón es inapropiadamente baja y se ha propuesto un papel para la secreción exagerada de GLP1. Sin embargo, los mecanismos fisiológicos no siempre se conocen completamente y los tratamientos empleados no son siempre eficaces; en una pequeña serie de pacientes se observó que la administración de **acarbosa**, un inhibidor de la absorción de glucosa, es eficaz.

### Déficit endocrino

La hipoglucemia asociada a un déficit endocrino generalmente está causada por una insuficiencia de cortisol suprarrenal, con o sin déficit asociado de hormona del crecimiento (v. caps. 573 y 593). En el **panhipopituitarismo**, el déficit aislado de corticotropina (ACTH) o de GH o el combinado de ACTH y GH, determina una incidencia de hipoglucemia de hasta el 20%. En el periodo neonatal, la hipoglucemia puede ser el síntoma de presentación de hipopituitarismo; en los varones, la microcefalia proporciona la clave de la coexistencia de un déficit de gonadotropina. Los recién nacidos con hipopituitarismo suelen tener una forma de «hepatitis» asociada con **ictericia colestásica** e hipoglucemia. La combinación de hipoglucemia e ictericia colestásica requiere la exclusión de hipopituitarismo como etiología, ya que la ictericia se soluciona con el tratamiento sustitutivo con GH, cortisol y hormonas tiroideas, según sea necesario. Esta constelación a menudo se asocia con el síndrome de **displasia septo-óptica**. Cuando la enfermedad suprarrenal es grave, como sucede en la hiperplasia suprarrenal congénita por defectos en las enzimas de la síntesis del cortisol, la hemorragia suprarrenal o la hipoplásia congénita de glándulas suprarrenales, las anomalías de los electrólitos séricos con hiponatremia e hipertotasemia y los trastornos del desarrollo de los genitales son claves diagnósticas (v. cap. 576). En los niños mayores, el retraso del crecimiento suele indicar un déficit de GH. La hiperpigmentación, la debilidad o el deseo imperioso de ingerir sal es un indicio de enfermedad de insuficiencia suprarrenal primaria (**enfermedad de Addison**), caracterizada por concentraciones de ACTH muy aumentadas y falta de respuesta suprarrenal a la ACTH exógena debido a un defecto de su receptor suprarrenal, hipoplásia suprarrenal congénita, leucodistrofia suprarrenal o el síndrome de Allgrove de triple A. Se debe tener en consideración la frecuente asociación de la enfermedad de Addison en la infancia con el hipoparatiroidismo (hipocalcemia), la candidiasis mucocutánea crónica y otras endocrinopatías que forman el síndrome de poliendoocrinopatía autoinmunitaria de tipo 1. La leucodistrofia suprarrenal y la hipoplásia suprarrenal congénita son trastornos ligados al cromosoma X que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Addison primaria en los niños varones (v. cap. 104.2).

La hipoglucemia en el déficit de GH-cortisol obedece a un descenso de las enzimas gluconeogénicas con déficit de cortisol, un aumento de la utilización de glucosa debido a la ausencia de los efectos antagonistas de la GH sobre la acción de la insulina o la imposibilidad de aportar el sustrato gluconeogénico endógeno en forma de alanina y lactato con degradación compensadora de la grasa y generación de cetonas. El déficit de estas hormonas origina una reducción del sustrato gluconeogénico, lo que recuerda al síndrome de hipoglucemia cetósica. Por tanto, el estudio de un niño con hipoglucemia requiere la exclusión del déficit de GH o de ACTH-cortisol y, cuando se diagnostica, se precisa administrar cortisol y GH.

El déficit de adrenalina podría, en teoría, ser responsable de la hipoglucemia. En algunos pacientes con hipoglucemia espontánea o inducida por insulina en los que también se apreció ausencia de palidez y taquicardia se constató una disminución de la excreción de adrenalina. Esto sugiere que no se produce liberación de catecolaminas debido a una alteración en cualquier parte del eje hipotálamo-autónomo-médula suprarrenal, lo que podría justificar la hipoglucemia. Sin embargo, esta posibilidad ha sido discutida, dada la escasa frecuencia de hipoglucemia en los pacientes con suprarrenalectomía bilateral, siempre que reciban un tratamiento de reposición glucocorticoide adecuado, y también porque la excreción disminuida de adrenalina se encuentra en los pacientes normales con hipoglucemia inducida por insulina repetida. Muchos de los sujetos que se consideraba que padecían hipoglucemia con ausencia de excreción de adrenalina reúnen los criterios de hipoglucemia cetósica (v. texto). Del mismo modo, la hipoglucemia repetitiva da lugar a la disminución de las respuestas a cortisol más adrenalina, como se observa con mayor frecuencia en la diabetes mellitus tratada con insulina y en el síndrome de falta de reconocimiento de la hipoglucemia asociado a la insuficiencia autónoma.

En teoría, el déficit de glucagón en lactantes o niños puede asociarse a hipoglucemia, pero nunca se ha documentado.

### Etiologías con limitación de sustrato

#### Hipoglucemia cetósica

La hipoglucemia cetósica idiopática es la forma más frecuente de hipoglucemia en la infancia. Esta enfermedad se suele presentar entre los 18 meses y los 5 años de vida y con frecuencia remite espontáneamente a los 8-9 años. Los episodios hipoglúcicos suelen surgir durante períodos de enfermedad intercurrente cuando la ingestión de alimento está limitada. La historia clásica es la de un niño que come poco o evita por completo la cena, tiene dificultades para despertarse a la mañana siguiente y, por tanto, come mal de nuevo, y puede presentar crisis epilépticas o está comatoso a media mañana. Otra manifestación habitual tiene lugar cuando los padres duermen hasta tarde y el niño afectado no puede tomar el desayuno, lo que prolonga de esta manera el ayuno nocturno.

En el momento en que se documenta la hipoglucemia, existe una notable cetonuria y cetonemia; la concentración plasmática de insulina es apropiadamente baja, de 5 µU/ml o menos, lo que excluye la hiperinsulinemia. Una dieta de provocación cetogénica, usada antes como prueba diagnóstica, ya no se utiliza para establecer el diagnóstico porque el ayuno por sí mismo provoca un episodio de hipoglucemia con cetonemia y cetonuria en las 12-18 horas siguientes en los sujetos susceptibles. Los niños normales de edad similar pueden resistir el ayuno sin hipoglucemia durante el mismo período, aunque incluso los niños normales manifiestan estos síntomas tras 36 horas de ayuno.

Los niños con hipoglucemia cetósica tienen concentraciones plasmáticas de alanina notablemente reducidas en el estado basal tras un ayuno nocturno, que disminuyen todavía más con el ayuno prolongado. La **alanina**, sintetizada en el músculo, es el principal precursor gluconeogénico. Es el único aminoácido con unos valores significativamente bajos en estos niños, y la perfusión de alanina (250 mg/kg) produce un rápido aumento de la glucemia sin causar cambios significativos en las concentraciones plasmáticas de lactato o piruvato, lo que indica que la vía gluconeogénica desde el nivel de piruvato está intacta, pero que existe un déficit de sustrato. Las vías gluconolíticas también se encuentran intactas porque el glucagón induce una respuesta glucémica en los niños afectados cuando han recibido alimento. Las concentraciones de las hormonas que contrarrestan la hipoglucemia están elevadas y la insulina está baja en consonancia.

La etiología de la hipoglucemia cetósica radica en un defecto en cualquiera de los complejos pasos implicados en el catabolismo de las proteínas, la desaminación oxidativa de los aminoácidos, la transaminación, la síntesis de alanina o la salida de alanina del músculo. Los niños con hipoglucemia cetósica tienen a menudo una menor estatura que los de su misma edad y suelen presentar antecedentes clínicos de hipoglucemia neonatal transitoria. Cualquier disminución de la masa muscular puede comprometer el aporte de sustrato gluconeogénico en un momento en el que la demanda de glucosa por unidad de peso corporal ya está relativamente elevada, lo que predispone a la rápida aparición de hipoglucemia, con cetosis que representa el intento de cambiar a un aporte alternativo de energía. Los niños con hipoglucemia cetósica representan el extremo más bajo del espectro de la capacidad de los niños para tolerar el ayuno. Una intolerancia relativa al ayuno similar está presente en los niños normales que no pueden mantener la glucemia después de 30-36 horas de ayuno, en comparación con la capacidad del adulto para tolerar períodos prolongados de ayuno. Aunque la alteración puede estar presente en el momento del nacimiento, puede no hacerse evidente hasta que el niño se estresa por períodos más prolongados de restricción calórica. Además, la remisión espontánea que se observa en los niños a los 8-9 años podría explicarse por el aumento de la masa muscular con su correspondiente incremento del aporte de sustrato endógeno y el descenso relativo del requerimiento de glucosa por unidad de masa corporal al avanzar la edad.

Antes de la resolución espontánea de este síndrome, el **tratamiento** de la hipoglucemia cetósica consiste en tomas frecuentes de una dieta con un alto contenido en proteínas e hidratos de carbono. Durante las enfermedades intercurrentes, se debe enseñar a los padres a que examinen la orina del niño para detectar cetonas, cuya presencia precede a la hipoglucemia en varias horas. Cuando existe cetonuria, se deben administrar líquidos con alto contenido en hidratos de carbono. Si el niño no los tolera, se le debe ingresar en el hospital para recibir glucosa por vía i.v.

#### Cetonuria de cadena ramificada (enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce)

Véase el capítulo 103.6.

Los episodios hipoglúcicos se atribuyeron con anterioridad a las concentraciones elevadas de leucina, pero hay pruebas que indican que

la interferencia en la producción de alanina y su disponibilidad como sustrato gluconeogénico durante la privación calórica es la responsable de la hipoglucemía.

### Glucogenosis

Véase el capítulo 105.1.

#### Déficit de glucosa-6-fosfatasa (glucogenosis de tipo I)

Los niños afectados suelen mostrar una notable tolerancia a su hipoglucemía crónica. Los valores de glucemia comprendidos en el intervalo de 20-50 mg/dl no se asocian a los síntomas clásicos de hipoglucemía, lo que refleja posiblemente la adaptación del SNC a los cuerpos cetónicos y al lactato como energía alternativa. La hepatomegalia y el retraso del crecimiento son signos constantes. La hipoglucemía se asocia con acidosis ( $HCO_3 < 18 \text{ mEq/l}$ ) y elevación de  $\beta$ -hidroxibutirato y lactato; la hiperuricemia también es frecuente. El tratamiento se expone en detalle en el capítulo 105.1.

#### Déficit de amilo-1,6-glucosidasa (dérbito de enzima desramificadora; glucogenosis de tipo III)

Véase el capítulo 105.1.

#### Déficit de fosforilasa hepática (glucogenosis de tipo VI)

La baja actividad de la fosforilasa hepática puede estar causada por una alteración en cualquiera de los pasos de la activación; se han descrito diferentes defectos. Se observa hepatomegalia, depósito excesivo de glucógeno en el hígado, retraso del crecimiento y, en ocasiones, hipoglucemía sintomática. La dieta rica en proteínas y con bajo contenido en hidratos de carbono suele evitar la hipoglucemía.

#### Déficit de glucógeno sintetasa

La incapacidad para sintetizar glucógeno es poco frecuente. Tras el ayuno aparece hipoglucemía e hiperacetonemia debido a que las reservas de glucógeno se encuentran muy reducidas o ausentes. Sin embargo, tras recibir alimentos, puede constatarse hiperglucemía con glucosuria debido a la incapacidad para transformar en glucógeno parte de la carga de glucosa. Durante la hipoglucemía en ayunas, las concentraciones de hormonas contrarreguladoras, incluidas las catecolaminas, están adecuadamente aumentadas o normales y las de insulina se encuentran adecuadamente disminuidas. No hay hepatomegalia. La alimentación rica en proteínas a intervalos frecuentes produce una mejoría clínica notable, incluida la velocidad de crecimiento. El déficit de glucógeno sintetasa recuerda al síndrome de hipoglucemía cetósica y se debe tener en cuenta en su diagnóstico diferencial.

### Trastornos de la gluconeogénesis

#### Déficit de fructosa-1,6-difosfatasa

Véase el capítulo 105.3.

El déficit de esta enzima se traduce en un bloqueo de la gluconeogénesis a partir de todos los posibles precursores por debajo del nivel de la fructosa-1,6-difosfatasa. La perfusión de estos precursores gluconeogénicos ocasiona una acidosis láctica sin aumento de la glucosa; la hipoglucemía aguda obedece a la inhibición de la glucogenólisis. La glucogenólisis permanece intacta y el glucagón provoca una respuesta glucémica normal cuando el paciente ha recibido alimento, pero no en estado de ayunas. Por tanto, los sujetos afectados tienen hipoglucemía solo durante la privación calórica, como en el ayuno, o durante una enfermedad intercurrente. Mientras los depósitos de glucógeno permanecen normales, no aparece hipoglucemía. En las familias afectadas, puede haber antecedentes de hermanos con hepatomegalia conocida que murieron durante la lactancia por una acidosis metabólica inexplicada.

### Alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos

Véase el capítulo 104.1.

El importante papel de la oxidación de los ácidos grasos en el mantenimiento de la gluconeogénesis es subrayado por los ejemplos de alteraciones del metabolismo de los ácidos grasos, congénitas o inducidas por fármacos, que se asocian a hipoglucemía en ayunas.

Existen diferentes déficits enzimáticos que causan un metabolismo deficiente de carnitina o ácidos grasos. Una forma grave y relativamente frecuente de hipoglucemía en ayunas con hepatomegalia, miocardiopatía e hipotonía aparece en el déficit de acil-CoA deshidrogenasa de los ácidos grasos de cadena larga y media. Las concentraciones plasmáticas de carnitina son bajas, no

hay cetonas en la orina, pero existe aciduria dicarboxílica. Clínicamente, los pacientes con **déficit de acil-CoA deshidrogenasa** presentan un síndrome similar al de Reye (v. cap. 388), episodios recurrentes de coma hipoglucémico en ayunas y parada cardiorrespiratoria (acontecimientos similares a los observados en el síndrome de muerte súbita del lactante). La hipoglucemía grave y la acidosis metabólica sin cetosis también surgen en pacientes con múltiples trastornos de la acil-CoA deshidrogenasa. Otras claves clínicas son la hipotonía, las crisis epilépticas y el olor agridulce. La supervivencia depende de si las alteraciones son graves o leves; el diagnóstico se confirma a partir de los estudios de actividad enzimática en una biopsia de tejido hepático o en cultivos de fibroblastos procedentes de pacientes afectados. La espectrometría de masas en tandem se utiliza en muestras de sangre, incluso en las situadas en papel de filtro, para el cribado de trastornos congénitos. También se dispone de pruebas moleculares para el diagnóstico de la mayoría de los trastornos. La frecuencia del déficit de acil-CoA deshidrogenasa es de al menos 1/10.000-15.000 nacimientos. Evitar el ayuno y administrar carnitina puede salvar la vida de estos pacientes que, generalmente, muestran síntomas en la lactancia.

La interferencia en el metabolismo de los ácidos grasos también subyace en la hipoglucemía en ayunas asociada a la enfermedad de los vómitos de Jamaica, a atractilósido y a valproato. En la **enfermedad de los vómitos de Jamaica**, la fruta ackee no madura contiene una toxina hidrosoluble, la *hipoglicina*, que produce vómitos, depresión del SNC e hipoglucemía grave. La actividad hipoglucémica de la hipoglicina obedece a una inhibición de la gluconeogénesis secundaria a la interferencia con el metabolismo de la carnitina y la acil-CoA, que es esencial para la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga. La enfermedad está confinada casi exclusivamente a Jamaica, donde el ackee constituye el elemento principal de la dieta de los más pobres. La fruta madura no contiene la toxina.

El **atractilósido** es un reactivo que inhibe la fosforilación oxidativa en la mitocondria al impedir la translocación de los nucleótidos de adenina, como el ATP, a través de la membrana mitocondrial. El atractilósido es un glucósido perhidrofenantrénico procedente de *Atractylis gummifera*. Esta planta se encuentra en la cuenca mediterránea y la ingestión de este «cardo» se asocia a hipoglucemía y un síndrome similar a la enfermedad de los vómitos de Jamaica. Una enfermedad parecida identificada en India, el **síndrome de encefalopatía tóxica aguda hipoglucémica**, puede deberse al consumo de litchi. El litchi contiene hipoglicina A y/o metilenociclopropilglicina, que puede inhibir la oxidación de los ácidos grasos o la gluconeogénesis.

El anticonceptivo **valproato** se relaciona con diferentes efectos secundarios, predominantemente en niños pequeños, entre los que figuran un síndrome similar al de Reye, concentraciones séricas bajas de carnitina y la posibilidad de hipoglucemía en ayunas.

En todas estas enfermedades, la hipoglucemía *no se asocia a cetonemia ni a cetonuria*.

### Intoxicación etílica aguda

El hígado metaboliza el alcohol como uno de sus elementos energéticos preferidos y la formación de equivalentes reductores durante la oxidación del etanol altera la proporción forma reducida de nicotinamida adenina dinucleótido/nicotinamida adenina dinucleótido, que es esencial para ciertos pasos de la gluconeogénesis. Como consecuencia, la gluconeogénesis se deteriora y la hipoglucemía aparece cuando los depósitos de glucógeno están vacíos por el ayuno o por alteraciones preexistentes del metabolismo del glucógeno. En los niños pequeños que no han recibido alimento durante algún tiempo, incluso el consumo de pequeñas cantidades de alcohol puede desencadenar estos acontecimientos. La hipoglucemía responde muy pronto a la glucosa i.v., lo que se debe considerar siempre en los niños que presentan inicialmente coma o crisis epilépticas, después de tomar una muestra de sangre para determinar la concentración de glucosa. La posibilidad de que el niño haya ingerido bebidas alcohólicas hay que tenerla en cuenta cuando hubo una fiesta de adultos la noche anterior. La anamnesis detallada permite hacer el diagnóstico y evita hospitalizaciones y pruebas costosas e innecesarias.

### Intoxicación por salicilatos

Véase el capítulo 77.

Tanto la hiperglucemía como la hipoglucemía aparecen en los niños con intoxicación por salicilatos. La utilización acelerada de la glucosa, debida al aumento de la secreción de insulina por los salicilatos, y la posible interferencia en la gluconeogénesis contribuyen a la hipoglucemía. Los lactantes son más susceptibles que los niños mayores. El control de la glucemia con perfusión de glucosa cuando surge hipoglucemía debe formar parte del tratamiento de la intoxicación por salicilatos en la infancia. Se puede producir cetosis.

## Déficit de fosfoenolpiruvato carboxicinasa

El déficit de fosfoenolpiruvato carboxicinasa, una enzima limitante de la gluconeogénesis se asocia a una hipoglucemia en ayunas grave de comienzo variable después del nacimiento. La hipoglucemia aparece en las primeras 24 horas después de nacer, de modo que puede documentarse *in vivo* una gluconeogénesis defectuosa a partir de la alanina. El hígado, el riñón y el miocardio muestran infiltración grasa, y también se observa atrofia del nervio óptico y la corteza visual. La hipoglucemia también puede ser grave. Las concentraciones plasmáticas de lactato y piruvato son normales, pero existe una acidosis metabólica leve. La infiltración grasa de varios órganos está causada por un aumento de la formación de acetil-CoA, que está disponible para la síntesis de ácidos grasos. El diagnóstico de esta enfermedad poco frecuente solo se confirma con certeza mediante la determinación enzimática apropiada en el material procedente de una biopsia hepática o bien mediante diagnóstico molecular. Evitar los períodos de ayuno mediante tomas frecuentes de alimentos ricos en hidratos de carbono resulta útil, ya que la síntesis y la degradación del glucógeno están intactas.

## Déficit de piruvato carboxilasa

Véase el capítulo 105.4.

## Otros defectos enzimáticos

### Galactosemia (déficit de galactosa-1-fosfato uridil transferasa)

Véase el capítulo 105.2.

### Intolerancia a la fructosa (déficit de fructosa-1-fosfato aldolasa)

Véase el capítulo 105.3.

La hipoglucemia aguda se debe a la inhibición de la fructosa-1-fosfato aldolasa, que inhibe la glucogenólisis a través del sistema de la fosforilasa y de la gluconeogénesis a nivel de la fructosa-1,6-difosfato aldolasa. Los sujetos afectados generalmente aprenden a eliminar la fructosa de la dieta de forma espontánea.

## Defectos de los transportadores de glucosa

### Déficit de GLUT-1

En raras ocasiones, en los lactantes con epilepsia se detectan concentraciones bajas de glucosa en el LCR a pesar de una glucemia normal. Las concentraciones de lactato en el LCR son bajas, lo que indica una disminución de la glucólisis más que una infección bacteriana, lo que causa una baja concentración de glucosa en el LCR con una cifra alta de lactato. El transportador de glucosa eritrocítico (GLUT-1) es defectuoso, lo que sugiere un déficit similar en el transportador de glucosa cerebral responsable de los síntomas clínicos. Una dieta cetogénica reduce la gravedad de las crisis epilépticas al aportar una fuente alternativa de energía para el cerebro que evita el defecto del transportador de glucosa.

### Déficit de GLUT-2

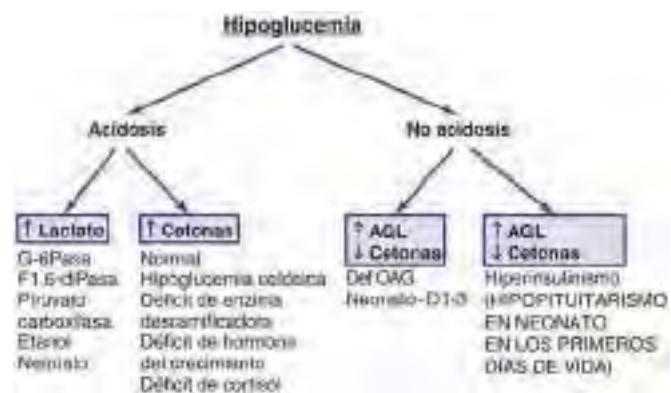
Los niños con hepatomegalia, intolerancia a la galactosa y disfunción tubular renal (**síndrome de Fanconi-Bickel**) tienen un déficit del GLUT-2 de las membranas plasmáticas. Además de en el hígado y los túbulos renales, el GLUT-2 también se expresa en las células  $\beta$  pancreáticas. Por tanto, las manifestaciones clínicas reflejan una alteración de la liberación de glucosa del hígado y una disminución de la reabsorción tubular de glucosa, junto con fosfaturia y aminoaciduria.

## Enfermedades sistémicas

Diferentes enfermedades sistémicas se asocian a hipoglucemia en lactantes y niños. La **sepsis neonatal** cursa a menudo con hipoglucemia, posiblemente como consecuencia de la disminución de la ingestión calórica con un deterioro de la gluconeogénesis. Un mecanismo similar se aplica a la hipoglucemia que se encuentra en los lactantes con desnutrición o malabsorción grave. La **hiperviscosidad** con un hematocrito central del 65% o más se asocia a hipoglucemia en al menos el 10-15% de los lactantes afectados. El **paludismo falciparum** se ha relacionado con hiperinsulinemia e hipoglucemia. La insuficiencia cardiaca y la insuficiencia renal se han asociado también a hipoglucemia, pero el mecanismo no está claro.

## DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La **tabla 111.8** y la **figura 111.5** muestran los hallazgos clínicos y bioquímicos pertinentes en las enfermedades infantiles frecuentes asociadas a hipoglucemia. Una anamnesis cuidadosa y detallada resulta esencial en cada caso sospechado o notificado (v. **tabla 111.7**). Los puntos específicos que hay que



**Fig. 111.5** Algoritmo para el diagnóstico de la hipoglucemia en función de las respuestas energéticas al ayuno. AGL, ácido graso libre; D1-3, días 1-3 de vida; def OAG, defectos de la oxidación de los ácidos grasos; EDG, enfermedad por depósito de glucógeno; F1,6-dPasa, fructosa-1,6-difosfatasa; G-6Pasa, glucosa-6-fosfatasa.

tener en cuenta son la edad en el momento de inicio de la enfermedad, la relación temporal con las comidas o la privación calórica y los antecedentes familiares de casos conocidos de lactantes con hipoglucemia o muerte inexplizada.

En la primera semana de vida, la mayoría de los lactantes presentan la forma transitoria de hipoglucemia neonatal, como resultado de prematuridad/retraso del crecimiento intrauterino o de haber nacido de una madre diabética. La ausencia de antecedentes de diabetes materna, pero la presencia de macrosomía y el característico aspecto grande y pleótico de hijo de madre diabética, debe hacer sospechar una hipoglucemia hiperinsulinémica del lactante, debida probablemente a un defecto del canal  $K_{ATP}$  que es familiar (autosómico recesivo) o esporádico. La disminución de  $\beta$ -hidroxibutirato, las concentraciones reducidas de AGL y las concentraciones plasmáticas de insulina  $>5 \mu\text{U}/\text{ml}$  o de péptido C  $>0,5 \text{ ng}/\text{ml}$  en presencia de hipoglucemia documentada confirman este diagnóstico. La hepatomegalia debe hacer sospechar un déficit enzimático, como de glucosa-6-fosfatasa en la glucogenosis (EDG) de tipo I u otras EDG; cuando existe un azúcar reductor diferente a la glucosa en orina (p. ej., Clinitest positivo pero Clinistix negativo), lo más probable es una galactosemia. En los varones, un micropene indica la posibilidad de hipopituitarismo, que también se puede asociar a ictericia colestásica en ambos sexos; los defectos mediofaciales, como el paladar hendido, también sugieren la posibilidad de hipopituitarismo como la causa de la hipoglucemia debida al déficit de GH y/o cortisol. Ante la sospecha de que la hipoglucemia puede ser la causa de la conducta inusual en cualquier recién nacido enfermo se debe proceder a la **determinación de la glucosa a la cabecera del paciente**. Sin embargo, como la fiabilidad de los medidores de glucosa es de  $\pm 20\%$ , toda glucemia  $<60 \text{ mg}/\text{dl}$  debe confirmarse a través de una determinación formal en el laboratorio realizada sin retraso en una muestra de sangre conservada en un tubo que evite la glucólisis, que podría arrojar valores falsamente disminuidos.

Tras el periodo neonatal, la anamnesis detallada, la exploración física y los hallazgos analíticos aportan las pruebas suficientes para determinar las causas de la hipoglucemia persistente o recurrente. La relación temporal de la hipoglucemia con la ingestión de alimentos puede indicar que el defecto radica en la gluconeogénesis si los síntomas surgen 6 o más horas después de las comidas. Cuando la hipoglucemia aparece poco después de las comidas, se debe sospechar un cuadro de **hiperinsulinismo**, que debe confirmarse o excluirse determinando la concentración de  $\beta$ -hidroxibutirato, insulina, péptido-C y AGL en una muestra en la que la glucemia sea  $<55 \text{ mg}/\text{dl}$ . Las formas autosómicas dominantes de hipoglucemia hiperinsulinémica se deben tener en cuenta, midiendo las concentraciones de glucosa, insulina y amoniaco, y realizando una cuidadosa anamnesis para detectar a otros familiares afectados de cualquier edad. La determinación de IGFBP-1 resulta útil; es baja en los estados de hiperinsulinismo y alta en otras formas de hipoglucemia. La hepatomegalia sugiere un **déficit de alguna de las enzimas** de la degradación del glucógeno o de la gluconeogénesis, como se muestra en la **tabla 111.8**. La ausencia de cetonemia o cetonuria en el momento de presentación inicial señala firmemente un hiperinsulinismo o un trastorno de la oxidación de los ácidos grasos. En la mayoría de las otras causas de hipoglucemia, a excepción de la galactosemia o la intolerancia a la fructosa, la cetonemia y la cetonuria están presentes durante la hipoglucemia en ayunas. Durante la hipoglucemia se debe obtener suero para determinar sustratos, especialmente glucosa,  $\beta$ -hidroxibutirato, lactato y AGL, así como

hormonas, especialmente insulina, péptido-C, cortisol, ACTH y GH, seguido de determinaciones repetidas de glucosa tras la inyección muscular o i.v. de glucagón, como se muestra en la [tabla 111.7](#). En la [tabla 111.8](#) se resume la interpretación de los hallazgos. La hipoglucemia con cetonuria en niños con edades comprendidas entre los 18 meses y los 5 años es más probable que sea una **hipoglucemia cetósica**, especialmente si no hay hepatomegalia. Generalmente, la ingestión de toxinas, como alcohol y salicilatos, se puede excluir rápidamente mediante la anamnesis. También debe tenerse en cuenta la posibilidad de una ingesta de fármacos involuntaria o deliberada o de un error a la hora de despachar los fármacos. Se debe sospechar un trastorno facticio (Munchausen) por poderes cuando los padres u otros cuidadores tengan acceso a insulina o a secretagogos de insulina; las concentraciones elevadas de insulina en la muestra junto con concentraciones reducidas de péptido C confirman la administración exógena de insulina. La ingestión intencional o accidental de fármacos que estimulan la secreción endógena de insulina produce elevación de las concentraciones de insulina y péptido C, y para identificar la sustancia implicada puede ser necesario efectuar pruebas complementarias especializadas.

Cuando la historia es indicativa pero no hay síntomas agudos, un ayuno supervisado durante 24 horas provoca generalmente hipoglucemia y resuelve la cuestión de si se trata de hiperinsulinismo o de otras enfermedades (v. [tabla 111.8](#)). En raras ocasiones es preciso prolongar el ayuno hasta 36 horas, y únicamente en niños mayores. Este tipo de ayuno está contraindicado cuando se sospecha una alteración de la oxidación de los ácidos grasos. También se debe tener en cuenta la posibilidad de utilizar otros métodos diagnósticos, como la espectrometría de masas en tandem o el diagnóstico molecular. Dado que la insuficiencia suprarrenal simula una hipoglucemia cetósica, las concentraciones plasmáticas de cortisol y ACTH se deben determinar en el momento en que se documenta la hipoglucemia; el aumento de la pigmentación bucal o cutánea proporciona la clave de la insuficiencia suprarrenal primaria con aumento de la actividad de ACTH (hormona estimulante de los melanocitos). La talla baja o la disminución de la velocidad de crecimiento constituyen pistas para el diagnóstico de una insuficiencia hipofisaria con afectación de la GH y la ACTH. Pueden ser necesarias pruebas definitivas de función hipofisario-suprarrenal, como la estimulación con arginina-insulina de la liberación de GH, IGF-1, IGFBP-1 y cortisol.

En presencia de hepatomegalia e hipoglucemia, el diagnóstico de presunción del déficit enzimático se realiza a menudo a partir de las manifestaciones clínicas, presencia de hiperlipidemia, acidosis, hiperuricemia, respuesta al glucagón con alimentos y en ayunas y la respuesta a la perfusión de diferentes precursores apropiados (v. [tabla 111.7](#)). En la [tabla 111.8](#) se muestra un resumen de estos hallazgos clínicos y de las exploraciones que se deben realizar. El diagnóstico definitivo de una EDG precisa pruebas de diagnóstico molecular (v. cap. 105.1). Algunos pacientes con todas las manifestaciones de una EDG tienen una actividad enzimática normal. Estos estudios definitivos requieren un nivel de especialización que solo se encuentra en determinadas instituciones.

## TRATAMIENTO

La prevención de la hipoglucemia y sus efectos sobre el desarrollo del SNC es muy importante en el periodo neonatal. En los neonatos con hiperinsulinismo no asociado a diabetes materna se puede requerir una pancreatectomía subtotal o focal, a no ser que la hipoglucemia se controle fácilmente con diazóxido, con análogos de la somatostatina (p. ej., octreotida) o sirolimus a largo plazo. Se están investigando otros abordajes novedosos para el tratamiento de la hipoglucemia hiperinsulinémica.

El tratamiento de la hipoglucemia **sintomática aguda** de un recién nacido o lactante incluye la administración i.v. de 2 ml/kg de suero glucosado al 10%, seguido de una perfusión continua de glucosa a 6-8 mg/kg/min, ajustando la velocidad para mantener la glucemia dentro de los valores normales. Si existen convulsiones por la hipoglucemia, algunos autores recomiendan la inyección en bolo de 4 ml/kg de suero glucosado al 10%.

El tratamiento de la hipoglucemia asintomática en los lactantes de riesgo consiste en la alimentación enteral en vez de la administración de glucosa

parenteral. La administración de glucosa i.v. está indicada si aparecen síntomas o si la hipoglucemia persiste a pesar de la alimentación enteral. La administración de gel de dextrosa (al 40%, 400 mg/kg) por vía oral puede ser una alternativa a la alimentación enteral si no se dispone de leche materna o de fórmulas artificiales.

El tratamiento de la hipoglucemia neonatal o infantil **persistente** comprende un aumento de la velocidad de perfusión i.v. de glucosa a 10-15 mg/kg/min o más, siempre que sea necesario. Esto puede precisar el uso de un catéter venoso central o venoso umbilical para administrar una solución de glucosa hipertónica al 15-25%. Cuando existe hiperinsulinismo, inicialmente se debe tratar con diazóxido, seguido de análogos de la somatostatina. Si la hipoglucemia no responde a la glucosa i.v. más diazóxido (dosis máxima de 15 mg/kg/día) y a los análogos de la somatostatina, se debe considerar la pancreatectomía parcial o casi total. Dicha cirugía debe realizarse en centros con el material necesario y personal formado con experiencia en las intervenciones quirúrgicas. Cuando sea posible, la cirugía debe realizarse tras obtener una gammagrafía con <sup>18</sup>F-L-dopa para localizar la lesión, lo que posteriormente puede proporcionar una guía al cirujano para proceder a la resección curativa antes de realizar la intervención quirúrgica.

El **diazóxido** por vía oral, 5-15 mg/kg/24 horas, en dosis divididas cada 12 horas, puede corregir la hipoglucemia hiperinsulinémica, pero también puede originar hirsutismo, edema, náuseas, hiperuricemia, alteraciones electrolíticas, edad ósea avanzada, déficit de IgG y, en raras ocasiones, hipertensión con el uso prolongado. El análogo de la somatostatina de larga duración **octreotida** puede ser útil para controlar el hiperinsulinismo causante de hipoglucemia en los pacientes con trastornos de las células de los islotes, incluyendo mutaciones del canal K<sub>ATP</sub> y adenomas de estas células. En los neonatos y los lactantes pequeños, la administración de **glucagón** mediante infusión i.v. continua a un ritmo de 5 µg/kg/hora, junto con octreotida por vía subcutánea cada 6-12 horas a una dosis de 20-50 µg/kg/día, puede mantener la glucemia, pero estos fármacos generalmente se utilizan como una medida temporal antes de la pancreatectomía parcial o más completa. Las posibles aunque infrecuentes complicaciones de la octreotida consisten en retraso del crecimiento por la inhibición de la liberación de GH, dolor en el lugar de inyección, vómitos, diarrea, disfunción hepática (hepatitis, colelitiasis) y enterocolitis necrosante; la taquifilia a los efectos del fármaco es más frecuente. La octreotida resulta especialmente útil para el tratamiento de la hipoglucemia refractaria a pesar de la pancreatectomía subtotal.

La pancreatectomía total no es el tratamiento óptimo, debido a los riesgos inherentes de esta intervención quirúrgica, la diabetes mellitus permanente y la insuficiencia pancreática exocrina. Cuando se consigue controlar la hipoglucemia, es aconsejable el tratamiento médico prolongado y continuo sin resección pancreática, ya que algunos niños presentan con el paso del tiempo una resolución espontánea de la hipoglucemia secundaria al hiperinsulinismo. Este hecho se debe valorar frente al riesgo de lesión del SNC inducida por la hipoglucemia y la toxicidad de los fármacos.

## PRONÓSTICO

El pronóstico es favorable en los neonatos asintomáticos con hipoglucemia de corta duración. La hipoglucemia recurre en el 10-15% de los lactantes después de recibir el tratamiento apropiado. La recurrencia es más frecuente si los líquidos i.v. se extravasan o se interrumpen demasiado pronto antes de que se tolere la alimentación por vía oral. Los niños que sufrieron hipoglucemia neonatal transitoria con el tiempo presentan una mayor incidencia de hipoglucemia cetósica.

El pronóstico respecto a las funciones intelectuales debe ser reservado, ya que la hipoglucemia sintomática, grave, recurrente y prolongada se asocia con secuelas neurológicas. Los lactantes con hipoglucemia sintomática, en especial los lactantes con bajo peso al nacer, los que presentan hipoglucemia hiperinsulinémica persistente y los recién nacidos con hipoglucemia grave de madres con diabetes mal controlada tienen un peor pronóstico para lograr un desarrollo intelectual normal que los lactantes asintomáticos.

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

## Capítulo 112

# Visión global sobre mortalidad y morbilidad

James M. Greenberg

### MORTALIDAD INFANTIL

La **mortalidad infantil** es una tasa utilizada por las agencias de salud pública, los legisladores y los gobiernos para evaluar la calidad global de la salud pediátrica en una población determinada que reside dentro de unos límites geográficamente definidos. La tasa se define como el número de muertes de niños menores de 1 año o lactantes por 1.000 nacidos vivos. Cada variable tiene sus propias definiciones específicas. En Estados Unidos, la *muerte de un lactante* se define como la mortalidad que se produce desde el momento posterior al parto a cualquier edad gestacional hasta la edad de 1 año. No se realiza ninguna corrección para tener en cuenta los partos prematuros. Cada muerte de un lactante se asigna a una entidad geográfica (p. ej., condado, estado, país) en función del domicilio de la madre en el momento de su muerte. La definición de un *nacido vivo* se basa típicamente en la expulsión completa del útero de los productos de la concepción y en uno de estos tres criterios: detección de actividad cardíaca (por auscultación o palpación del cordón umbilical), movimiento evidente producido por contracción muscular voluntaria o cualquier esfuerzo respiratorio. Es importante señalar que esta definición no incluye ningún valor de corte por edad gestacional.

El riesgo de mortalidad y de morbilidad grave es particularmente alto en torno al momento del parto (fig. 112.1). Por tanto, dentro del espectro de la mortalidad infantil, en la práctica médica materno-infantil se utilizan algunas subcategorías que se centran en períodos específicos de alto riesgo. El **periodo perinatal** suele definirse como el momento que va desde la 28.<sup>a</sup> semana de gestación hasta el 7.<sup>º</sup> día de posparto. El **periodo neonatal** abarca los primeros 28 días de vida y puede subdividirse en *neonatal precoz* (primeros 7 días) y *neonatal tardío* (días 8-28) (fig. 112.2). Las causas principales de mortalidad varían con la edad: durante los períodos perinatal y neonatal predominan el **parto prematuro** (fig. 112.3) y las **malformaciones congénitas**, mientras que las **prácticas inseguras durante el sueño** suponen la mayoría de las muertes durante el resto de la vida del lactante. En los países en vías de desarrollo con recursos limitados, el parto prematuro sigue siendo un problema, pero otras causas, como las infecciones, la asfixia durante el parto, así como las complicaciones del trabajo de parto y del alumbramiento suponen una carga adicional (v. fig. 112.2).

### Clasificaciones y tendencias

En el siglo pasado, la mortalidad infantil disminuyó en Estados Unidos y en la mayor parte del mundo. Sin embargo, continúan existiendo diferencias entre los distintos países (fig. 112.4). Por lo general, las tasas más elevadas se observan en los países en vías de desarrollo con pocos recursos. Sin embargo, Estados Unidos sigue siendo una anomalía entre las naciones del mundo desarrollado. En la tabla 112.1 se muestra la mortalidad infantil de una muestra representativa de países desarrollados. Las tasas están ajustadas para excluir las muertes antes de las 24 semanas de gestación para tener en cuenta la posible variación en las diferentes definiciones de nacidos vivos que podría producirse en el umbral de la viabilidad, a fin de asegurar la comparabilidad. A partir de la década de 1980, las tasas en EE.UU. comenzaron a superar de forma constante las de otros países desarrollados; en 2015, la mortalidad infantil en EE.UU. era más del doble de la de muchos países desarrollados. También se observa un amplio rango en las tasas de mortalidad infantil. Las tasas más altas se producen en el sudeste de Estados Unidos y las más bajas en el alto medio oeste, el noreste y la costa oeste.

### CAUSAS PRINCIPALES DE MUERTE EN LACTANTES

En Estados Unidos y Europa, la mayoría de las muertes de lactantes se incluyen en una de estas tres principales categorías etiológicas: parto prematuro, malformaciones congénitas y relacionadas con el sueño (p. ej., SMSL). Las infecciones, los traumatismos, la asfixia durante el parto y las lesiones constituyen el resto. El patrón difiere en los países en vías de desarrollo, donde predominan las infecciones y la asfixia. Cuando se evalúa la causa del fallecimiento del lactante en función de la *Clasificación internacional de enfermedades, décima revisión*, las malformaciones congénitas son la causa principal, seguidas de los trastornos relacionados con la prematuridad y el bajo peso al nacer. Sin embargo, los partos prematuros, más que las malformaciones congénitas, son responsables de la mayoría de las muertes de lactantes en Estados Unidos, cuando se incluyen los fallecimientos por complicaciones solo específicas de la prematuridad.

La tasa de nacimientos prematuros en Estados Unidos es sustancialmente mayor que en otros países desarrollados y es la mejor explicación para la elevada mortalidad infantil en dicho país. A nivel mundial, la tasa de partos prematuros tiene una estrecha correlación con la mortalidad infantil, lo que proporciona una evidencia adicional de la importancia de esta asociación (fig. 112.5). En la era de los cuidados intensivos neonatales modernos, la mayoría de las muertes por parto prematuro se producen en las edades gestacionales más tempranas (<28 semanas) y en los primeros días de vida por importante inmadurez pulmonar e insuficiencia respiratoria. El resto de las muertes por parto prematuro se deben a morbilidades asociadas con la prematuridad. Un parto prematuro tardío (35-36 semanas de gestación) no contribuye de forma significativa a la mortalidad infantil.

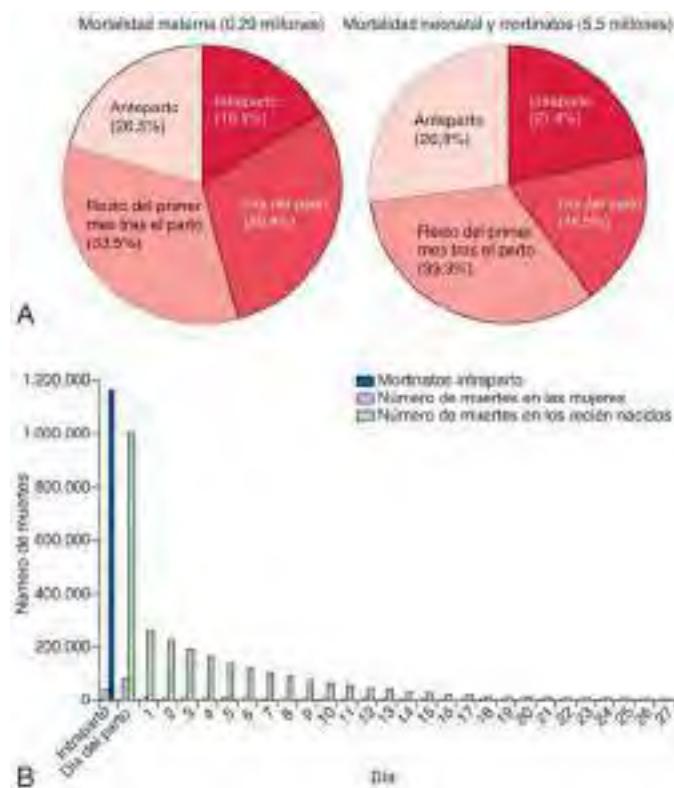
La variación internacional de las prácticas de registro de los nacidos vivos puede explicar la elevada mortalidad infantil en Estados Unidos. Aunque estas explicaciones técnicas requieren más investigaciones, no deberían utilizarse para justificar la elevada mortalidad infantil en dicho país. Dentro de Estados Unidos, donde las prácticas de registro de los nacidos vivos son homogéneas, las variaciones sustanciales de la mortalidad infantil y de las tasas de partos prematuros sugieren que son necesarias explicaciones *relacionadas con el sistema* más que de tipo técnico.

### Disparidad racial y mortalidad infantil

Existe una disparidad significativa entre la mortalidad en lactantes de raza blanca y afroamericanos. Esta diferencia persiste incluso cuando se tienen en cuenta el estatus socioeconómico (ESE) y los niveles educativos. La disparidad se limita a los afroamericanos; la población hispana en Estados Unidos tiende a tener una mortalidad infantil similar a la de la población de raza blanca. Comprender la *paradoja hispana* puede proporcionar información sobre los mecanismos que determinan la disparidad afroamericana. Curiosamente, las poblaciones del sur de Asia (de India) en Estados Unidos también tienen una mortalidad infantil elevada debida a nacimientos de bajo peso. Los partos prematuros y el bajo peso al nacer son los determinantes clave de la disparidad observada en la mortalidad infantil en afroamericanos. Las tasas de partos prematuros en afroamericanos duplican a las de otros grupos raciales y étnicos estadounidenses (fig. 112.6), diferencia que ha persistido durante décadas. Esto es especialmente cierto para las tasas de parto prematuro a edades gestacionales muy bajas (<28 semanas), donde los riesgos de mortalidad son elevados, incluso con la disponibilidad de las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) modernas. Las disparidades raciales de mortalidad no se observan en los que reciben asistencia en UCIN. Sigue sin encontrarse la explicación causal para esta disparidad. Las teorías basadas en conceptos de estrés por experiencias de racismo o por eventos vitales adversos son convincentes (v. cap. 2.1). Sin embargo, los estudios que se centran en el estrés y los resultados del embarazo no han logrado demostrar relaciones causales claras.

### Malformaciones congénitas

Las malformaciones congénitas son la segunda causa principal de muerte en lactantes después del parto prematuro. Muchos trastornos se incluyen en esta categoría, dentro de los cuales las **cardiopatías congénitas** son la etiología principal. Desde una perspectiva de salud pública, ciertas intervenciones específicas pueden reducir la posibilidad de algunas malformaciones congénitas, sobre todo la ingesta periconceptual de ácido fólico y los



**Fig. 112.1** A, Momento de la muerte en mujeres y sus bebés (mortinatos en el tercer trimestre y muertes neonatales) durante el embarazo, el nacimiento y el periodo posnatal. Se incluyen las muertes de madres y sus bebés desde las 28 semanas de gestación hasta los 28 días de vida. B, Número de muertes durante el parto y el primer mes después del nacimiento de mujeres y sus bebés (mortinatos intraparto y recién nacidos). Se disponía de datos insuficientes para asignar con precisión el día de la muerte para los 1,4 millones de mortinatos anteparto y las 63.000 muertes maternas que se produjeron durante el último trimestre del embarazo (antes del inicio del parto). (De Lawn JE, Blencowe H, Oza S, et al: Every newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. Lancet 384:189-202, 2014, Fig 5.)

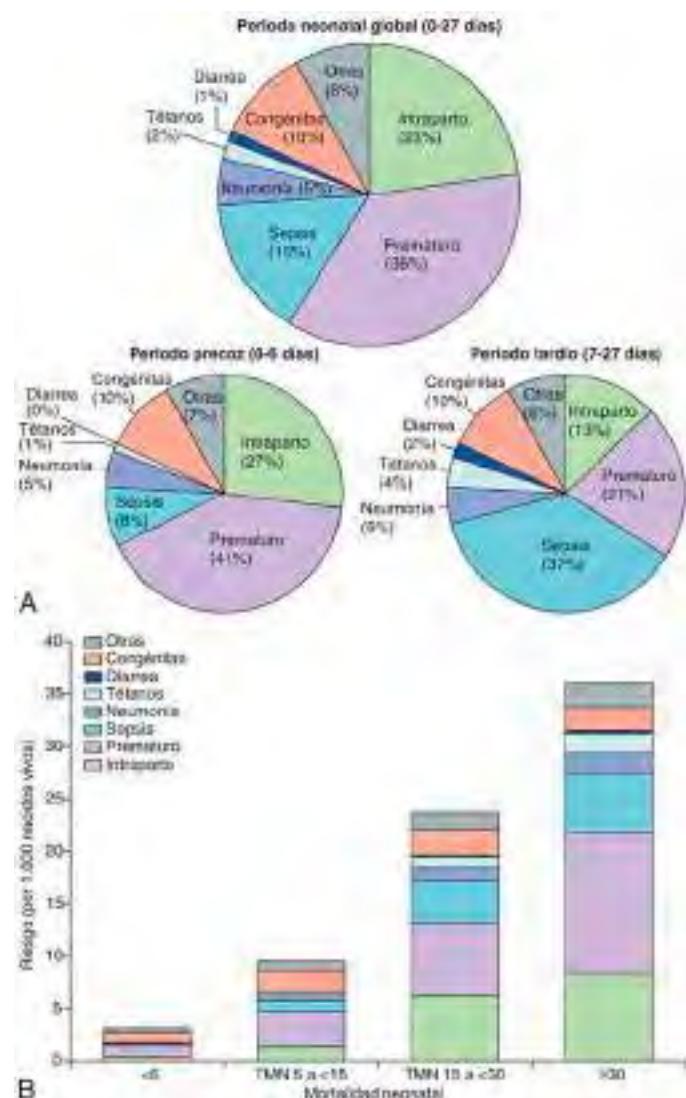
<b>Tabla 112.1</b> Mortalidad infantil (MI) por 1.000 nacidos vivos en varios países desarrollados, 2010	
PAÍS	MI
Finlandia	2,3
Japón	2,3
Grecia	3,8
Reino Unido	4,2
Estados Unidos	6,1

Datos tomados del National Center for Health Statistics: Natl Vital Stat Rep 63(5):1, 2014 (Fig 1). [https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr63/nvsr63\\_05.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr63/nvsr63_05.pdf).

programas de vacunación apropiados para evitar enfermedades como la rubéola durante el embarazo. Sin embargo, el mecanismo de la mayoría de las malformaciones congénitas no se conoce en detalle, por lo que no es susceptible de estrategias de prevención poblacionales. A diferencia del parto prematuro, no se han observado disparidades raciales en la mortalidad causada por malformaciones congénitas en Estados Unidos.

### Muertes relacionadas con el sueño (MSIL, SMSL)

La muerte súbita e inesperada del lactante (MSIL) es el fallecimiento repentino e imprevisto durante el primer año de vida. Después de una investigación exhaustiva de la muerte, la MSIL puede explicarse por mecanismos como el colecho y la asfixia, o la obstrucción de la vía aérea causada por objetos blandos o una ropa de cama excesiva. El síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) es una subcategoría de la MSIL en la que el fallecimiento no se puede explicar después de una investigación exhaustiva, incluido el

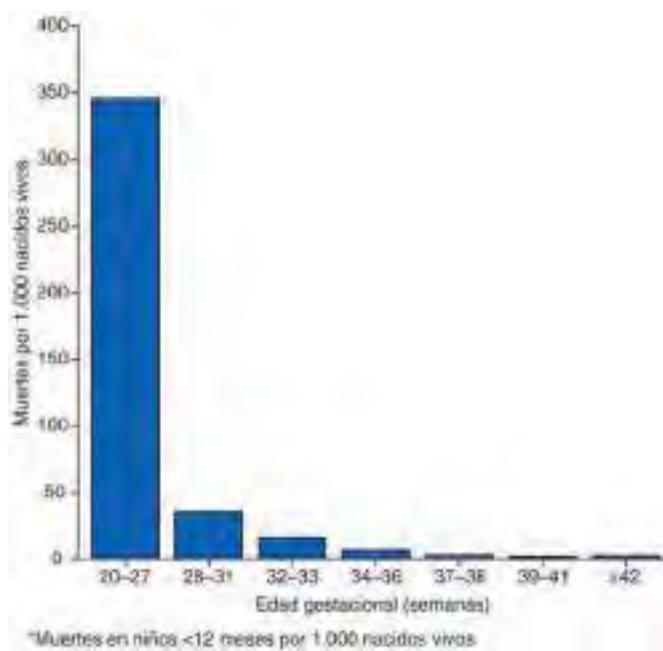


**Fig. 112.2** A, Distribución de la causa de muerte en el periodo neonatal y en los períodos neonatales precoz (<7 días) y tardío (7-28 días), para 194 países en 2012. B, Variación de la tasa de mortalidad neonatal (TMN) por causas específicas en función del nivel de TMN en 2012, que muestra una diferencia de riesgo según la causa de muerte en comparación con el grupo de mínima mortalidad (TMN <5). Datos del Child Health Epidemiology Reference Group y estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para 194 países para 2012. Las estimaciones se basan en modelos estadísticos multicausales. En 2012, se produjeron 196.000 muertes estimadas adicionales en el periodo posneonatal por problemas neonatales (parto prematuro, relacionados con el intraparto) y un número estimado adicional de 309.000 muertes de niños a término pequeños para la edad gestacional. (De Lawn JE, Blencowe H, Oza S, et al: Every newborn: progress, priorities, and potential beyond survival, Lancet 384:189-202, 2014, Fig 6.)

estudio *post mortem* (v. cap. 402). El SMSL supone un pequeño porcentaje de todas las muertes relacionadas con el sueño. Con la aparición de los mensajes de salud pública eficaces, las tasas de muertes relacionadas con el sueño en Estados Unidos han disminuido. Sin embargo, aún se observa una amplia variación de las tasas entre los distintos ámbitos geográficos. Las tasas de MSIL también muestran una disparidad racial. La causa principal de muerte del lactante después del periodo neonatal corresponde a las prácticas de sueño inseguras.

### REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD INFANTIL

La reducción de la mortalidad infantil en Estados Unidos es un objetivo difícil, pero alcanzable. La disminución de la tasa de partos prematuros, sobre todo la prematuridad extrema antes de las 28 semanas de gestación, es imprescindible. Es clave mejorar nuestros conocimientos de los factores biológicos que controlan la duración de la gestación y el inicio del trabajo de parto y



**Fig. 112.3** Mortalidad infantil por edad gestacional, Estados Unidos, 2013. Muertes en niños menores de 12 meses por 1.000 nacidos vivos. (De Shapiro-Mendoza CK, Barfield WD, Henderson Z, et al: CDC Grand Rounds: Public health strategies to prevent preterm birth, MMWR 65(32):826-830, 2016, p. 827.)

el alumbramiento. Los estudios sobre el tratamiento con progesterona por vía intramuscular (pero no vaginal) durante el embarazo en mujeres con un riesgo elevado conocido de parto prematuro han mostrado resultados prometedores. Sin embargo, el mecanismo de acción no se conoce con detalle y el impacto sobre la salud pública parece limitado, excepto quizás para mujeres con un parto prematuro previo. La mejora de nuestros conocimientos sobre el modo en el que los determinantes de la salud y de la conducta relacionada con la salud influyen en los resultados del parto también es importante. Se sabe que el **tabaquismo** durante el embarazo provoca bajo peso al nacer, parto prematuro y una mortalidad elevada. La mejora de las intervenciones para eliminar el tabaquismo durante el embarazo debería reducir la mortalidad infantil. Es imprescindible entender la relación causal entre la biología del parto y los determinantes sociales y conductuales de la salud.

### Parto prematuro

El parto prematuro se define como aquel que se produce antes de las 37 semanas de gestación. Los métodos utilizados para calcular la edad gestacional pueden dificultar la comparación de los partos prematuros entre los países o entre ámbitos geográficos. En la actualidad, se utilizan tres estrategias: **fecha de la última regla (FUR)**, **estimación obstétrica (EO)** y **estimación combinada**. En esta última prima la FUR *a menos* que el valor no esté indicado en la historia clínica o que sea muy discordante con el peso al nacer medido. En esta circunstancia (0,4% de las historias en 2013), en el método combinado prima el valor de EO. Desde un punto de vista de salud pública, la EO tiene una validez mayor. Las publicaciones de las agencias federales estadounidenses y de las organizaciones interesadas (p. ej., March of Dimes) utilizan la EO desde 2014 para calcular las tasas de parto prematuro. La EO suele proporcionar una tasa de partos prematuros un 1-2% menor que la FUR o el método combinado. En 2016, la tasa de parto prematuro en Estados Unidos basada en la EO fue del 9,84%, frente al 11,40% cuando se usó el método combinado.

Los riesgos de mortalidad y morbilidad a los que se enfrenta un recién nacido cuyo parto se produce a las 36 semanas difieren en gravedad de los de uno nacido a las 25 semanas. El parto prematuro se subclasiifica en tardío (35-36 semanas), moderado (32-34 semanas) y precoz (<32 semanas). Estas subcategorías conllevan diferencias importantes de riesgos de morbilidad y mortalidad. Desde el punto de vista de la mortalidad infantil, tiene una importancia considerable una subcategoría adicional en los partos prematuros precoces, los partos *prematuros extremos* (<28 semanas), porque más del 50% de todas las muertes en lactantes se producen en este grupo de población.

Además de los factores socioeconómicos y raciales, hay diversas variables genéticas que pueden asociarse con la duración del embarazo y con el riesgo de parto prematuro. Se ha descrito que las variantes de los genes *EBF1*,

*EEFSEC*, *AGTR2*, *WNT4*, *ADCY5* y *RAP2C* se asocian con la duración del embarazo, mientras que las variantes de los loci *EBFI*, *EEFSEC* y *AGTR2* se asocian con el parto prematuro. Además, se ha observado que 7 transcritos de ARN libre no relacionados en las células sanguíneas maternas predicen un parto prematuro. Estos resultados son preliminares, pero pueden añadir dianas específicas para la prevención de la prematuridad.

### El recién nacido prematuro tardío

Hay que hacer una puntuización importante sobre la relevancia del parto prematuro tardío. A menudo, estos lactantes se parecen a sus homólogos a término, pero los datos epidemiológicos demuestran que tienen un riesgo significativamente mayor de episodios de apnea, trastornos de la termorregulación (p. ej., hipotermia), hipoglucemias, dificultad respiratoria, dificultades para la alimentación, deshidratación y sospecha de sepsis. Son más propensos a requerir ingreso en la UCIN y hospitalización prolongada. Los recién nacidos prematuros tardíos también parecen tener un riesgo mayor de problemas neurológicos a largo plazo, como trastornos por déficit de atención y trastornos del aprendizaje.

Los partos prematuros tardíos pueden deberse a complicaciones en la gestación (p. ej., corioamnionitis, rotura prematura de membranas) o a problemas maternos (p. ej., preeclampsia). Muchos se deben a un parto programado por inducción del parto o por cesárea programada durante el período prematuro tardío. A medida que se han conocido los datos de un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad en los lactantes prematuros tardíos, ha surgido con fuerza un movimiento para eliminar los partos programados antes de las 39 semanas. El Ohio Perinatal Quality Collaborative puso en marcha una iniciativa de mejora de la calidad a nivel estatal para eliminar los partos programados antes de las 39 semanas de gestación mediante la creación de una red de aprendizaje multihospitalaria. Esta red dio lugar a una reducción importante y sostenida de los partos programados, con disminuciones asociadas de la morbilidad neonatal y de la duración de la hospitalización.

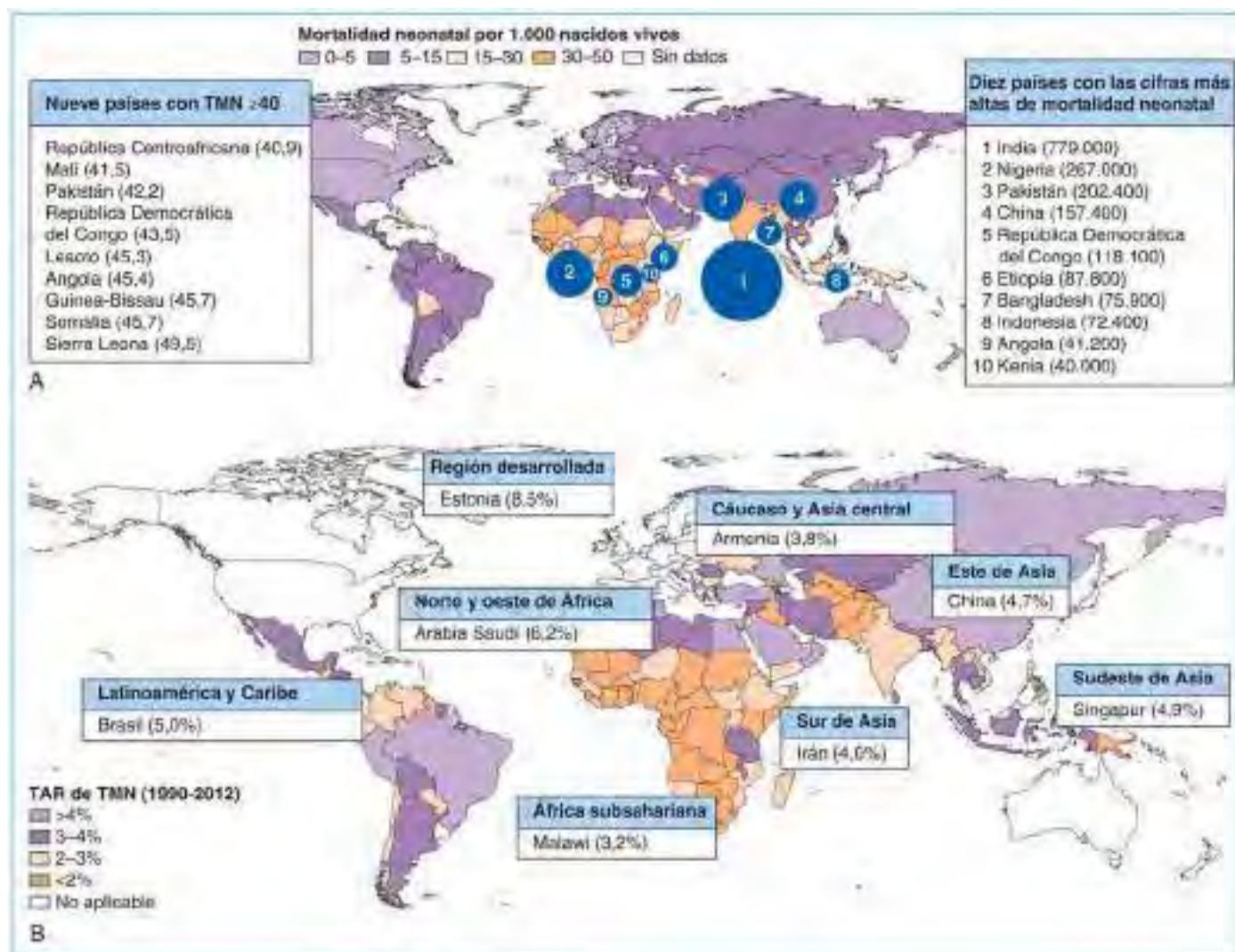
### El recién nacido prematuro moderado y precoz

A medida que la edad gestacional en el momento del parto disminuye, los riesgos de morbilidad y mortalidad aumentan. Con los cuidados intensivos neonatales modernos, la posibilidad de supervivencia a una determinada edad gestacional ha aumentado. De ahí que la edad gestacional *límite* para proporcionar cuidados intensivos neonatales completos haya bajado paralelamente. Sin embargo, establecer una edad gestacional específica para el umbral de viabilidad sigue siendo un problema complejo. Los datos publicados actuales sugieren que los cuidados intensivos neonatales aplicados antes de las 22-23 semanas de gestación tienen un impacto mínimo para mantener con vida al recién nacido. Sin embargo, hay que tener en cuenta otras covariables, como el peso al nacer y, tal vez, la exposición prenatal a los corticoides. Los recién nacidos de una edad gestacional extremadamente precoz tienen un riesgo muy alto de morbilidades que conllevan consecuencias de por vida. Las morbilidades mayores de la prematuridad contribuyen a la mortalidad después del período neonatal precoz (p. ej., displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, conducto arterioso persistente). Todas son más frecuentes en prematuros extremos y, cuando están presentes, cada una de ellas puede prolongar la duración de la estancia en la UCIN o puede ser una causa inmediata de la muerte. Por tanto, es esencial una toma de decisiones multidisciplinar con la participación directa de la familia.

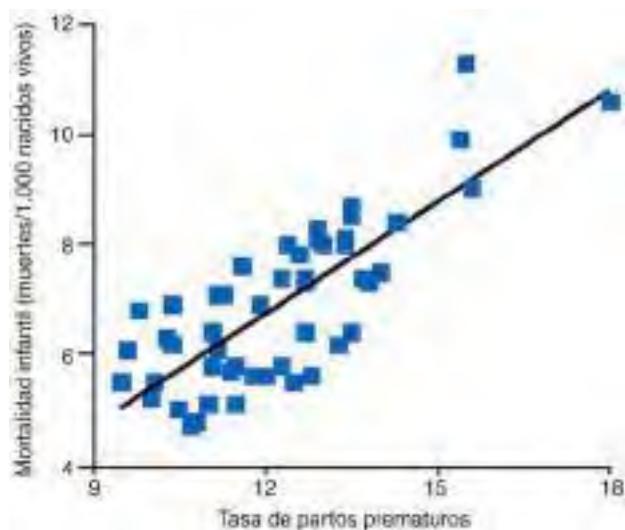
Los recién nacidos prematuros de edades gestacionales moderadas y precoces tienen un riesgo mayor de presentar las complicaciones que se dan en la prematuridad tardía. Otras morbilidades que están ausentes o son excepcionales en prematuros tardíos o nacidos a término son también mucho más frecuentes a edades gestacionales más precoces (tabla 112.2). Entre ellas, se incluyen las secuelas en el **neurodesarrollo**, como la parálisis cerebral, la leucomalacia periventricular, la hemorragia intraventricular, la hidrocefalia, las alteraciones visuales y los trastornos de la audición. Los problemas que afectan a otros órganos mayores son la displasia broncopulmonar, la enterocolitis necrotizante y el conducto arterioso persistente. Los lactantes prematuros precoces tienen un riesgo alto de sufrir estas complicaciones, que también tienden a ser más graves.

La **hemorragia intraventricular (HIV)** se produce cuando los capilares muy frágiles de la sustancia blanca periventricular y de los plexos coroideos se rompen. Fisiopatológicamente se produce la acumulación de sangre en los ventrículos laterales, lo que puede causar la obstrucción de la circulación de líquido cefalorraquídeo y, en última instancia, hidrocefalia.

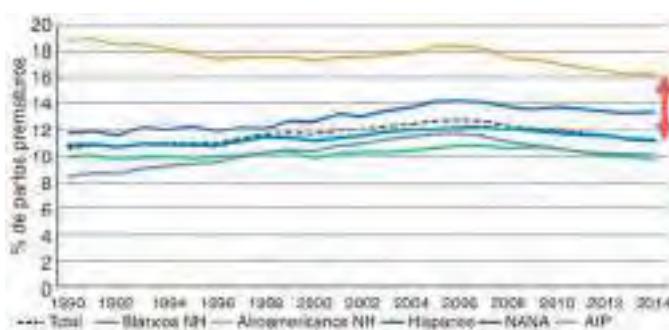
La **displasia broncopulmonar (DBP)** es una complicación del síndrome de dificultad respiratoria y de la prematuridad que provoca una enfermedad reactiva de las vías respiratorias, insuficiencia alveolar y, en los casos graves, hipertensión pulmonar y el fallecimiento. La DBP sigue siendo la morbilidad



**Fig. 112.4** A, Variación entre los países de la tasa de mortalidad neonatal por 1.000 nacidos vivos (TMN) en 2012. B, Variación del promedio de las tasas anuales de reducción (TAR) de TMN para todas las regiones salvo las desarrolladas, 1990-2012, donde se muestra el país de progresión más rápida según los Objetivos de Desarrollo del Milenio a Nivel Regional. Datos tomados de las estimaciones del UN Interagency Group for Child Mortality Estimation para la TMN en 1990-2012. (De Lawn JE, Blencowe H, Oza S, et al: Every newborn: progress, priorities, and potential beyond survival, Lancet 384:189-202, 2014, Fig 2.)



**Fig. 112.5** Nacimientos prematuros en función de la mortalidad infantil en 40 países. (Datos por cortesía de L. Muglia, MD, PhD, Cincinnati Children's Research Foundation.)



**Fig. 112.6** La diferencia entre las tasas de partos prematuros en Estados Unidos entre la población blanca y afroamericana ha persistido durante más de 3 décadas. AIP, asiáticos/de las islas del Pacífico; NANA, nativos americanos/nativos de Alaska; NH, no hispanos. (Datos tomados del National Center for Health Statistics.)

MORBILIDADES	PRINCIPALES MORBILIDADES DEL RECIÉN NACIDO Y CUADROS ETIOLÓGICOS ASOCIADOS	EJEMPLOS DE ETIOLOGÍA
<b>SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</b>		
Parálisis cerebral espástica dipléjica/cuadripléjica Parálisis cerebral coreoatetósica Microcefalia Hidrocefalia Crisis comiciales Trastornos del aprendizaje, retraso del desarrollo		EHI, leucomalacia periventricular, factores indeterminados Kernícterus/encefalopatía por bilirrubina Infecciones intrauterinas HIV, EHI, meningitis EHI, encefalopatías, hipoglucemias Prematuridad, EHI, hipoglucemias, HIV
<b>SENSIBILIDAD, NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS</b>		
Alteraciones visuales Estrabismo Trastornos de la audición Retraso del habla Parálisis, paresia		Retinopatía de la prematuridad, infección viral congénita Exposición a opioides, indeterminada EHI, toxicidad por bilirrubina, toxicidad por fármacos (diuréticos de asa, aminoglucósidos) Prematuridad, intubación endotraqueal prolongada, hipoacusia Traumatismo obstétrico (afectación habitual: nervio frénico, plexo braquial, médula espinal)
<b>SISTEMA RESPIRATORIO</b>		
Displasia broncopulmonar Estenosis subglótica Muerte súbita e inesperada del lactante Estenosis de coanas, lesión del tabique nasal		Prematuridad, ventilación con presión positiva, exposición al oxígeno Intubación endotraqueal prolongada Prematuridad, condiciones inseguras del sueño Intubación nasotraqueal prolongada, CPAP nasal
<b>SISTEMA CARDIOVASCULAR</b>		
Cianosis Insuficiencia cardiaca		Hipertensión pulmonar, cor pulmonale, DBP grave CAP, malformaciones cardíacas congénitas con cortocircuito izquierda-derecha
<b>SISTEMA GASTROINTESTINAL</b>		
Síndrome del intestino corto Enfermedad hepática colestásica Fallo de medro Hernia inguinal		ECN, malrotación con volvulo del intestino medio, atresia intestinal Lesión por nutrición parenteral prolongada, sepsis, síndrome del intestino corto Síndrome del intestino corto, DBP, cardiopatía cianótica Parto prematuro, sexo masculino, ventilación con presión positiva
<b>VARIOS</b>		
Cicatrices cutáneas Hipertensión		Aplasia cutánea, colocación de tubo de tórax Trombos renales, cateterismo prolongado de la arteria umbilical, desconocido

CAP, conducto arterioso persistente; CPAP, presión positiva continua en la vía aérea; DBP, displasia broncopulmonar; ECN, enterocolitis necrotizante; EHI, encefalopatía hipóxica-isquémica; HIV, hemorragia intraventricular.

derivada de la prematuridad más frecuente en los supervivientes de la UCIN. El factor predictivo más potente de DBP es la edad gestacional: a medida que esta disminuye, el riesgo de DBP aumenta. La exposición al oxígeno y el tratamiento mediante ventilación con presión positiva también incrementan el riesgo de desarrollar DBP a cualquier edad gestacional.

La **enterocolitis necrotizante** (ECN) es un proceso inflamatorio devas-tador que puede producirse a cualquier nivel del tracto gastrointestinal distal. Es más frecuente en el ileón distal y el colon ascendente. En alrededor del 40% de los pacientes, se requiere una exploración quirúrgica y la resección del intestino necrótico, lo que aumenta la posibilidad de fallo de medro, malabsorción y síndrome del intestino corto. El máximo riesgo se produce en los lactantes con las edades gestacionales más precoces. Curiosamente, los lactantes prematuros con las edades gestacionales más precoces tienden a desarrollar ECN más tarde durante su estancia hospitalaria que los lactantes prematuros moderados o tardíos, lo que sugiere la existencia de una ventana de susceptibilidad del desarrollo.

El **conducto arterioso persistente** (CAP) es un hallazgo frecuente en los recién nacidos prematuros nacidos antes de las 28 semanas. El conducto arterioso debe estar permeable durante la vida intrauterina para permitir la circulación fetal. En condiciones fisiológicas normales, el conducto experimenta un cierre funcional en los minutos posteriores al parto. Sin embargo, en condiciones de oxigenación y ventilación marginales, el cierre ductal en los lactantes prematuros puede diferirse. Si la permeabilidad ductal persiste, puede fomentar una hipercirculación pulmonar, complicando el manejo de la enfermedad respiratoria.

### Bajo peso al nacer, crecimiento intrauterino retardado y pequeño para la edad gestacional

Cualquier nacido vivo de menos de 2.500 g se considera de **bajo peso al nacer** (BPN). La subcategoría de **muy bajo peso al nacer** (MBPN) corresponde a menos de 1.500 g. Por lo general, los lactantes de BPN y de MBPN también son prematuros, aunque otras anomalías intrauterinas que se describen a continuación también contribuyen. El crecimiento intrauterino retardado (CIR) corresponde a una deficiencia y evolución anormal del crecimiento fetal. Entre las etiologías de CIR, se incluyen ciertas infecciones congénitas (p. ej., rubéola, citomegalovirus), insufi-

ciencia placentaria, factores ambientales (p. ej., tabaquismo materno) y ciertas anomalías congénitas (p. ej., aneuploidía). En cambio, los recién nacidos **pequeños para la edad gestacional** (PEG) tienen una constitución normal, sin anomalías genéticas ni cuadros patológicos conocidos. Los cuadros de PEG y CIR pueden producirse a cualquier edad gestacional. El peso al nacer y la edad gestacional se combinan para predecir el riesgo de mortalidad y morbilidad a cualquier edad gestacional. Los profesionales sanitarios pueden utilizar la calculadora de mortalidad desarrollada por la Neonatal Research Network del National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), que incorpora la edad gestacional y el peso al nacer para ayudar en el asesoramiento prenatal a las familias en quienes se prevea un parto prematuro.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 113

# El recién nacido

Neera K. Goyal

Véase también el capítulo 21.

Aunque el periodo neonatal es una etapa muy vulnerable mientras los recién nacidos completan los numerosos ajustes fisiológicos necesarios para la vida extrauterina, esta transición se realiza sin problemas en la mayoría de los lactantes nacidos a término. El tratamiento del recién nacido debería centrarse en una orientación previa a los padres y en la detección precoz de los cuadros o complicaciones que suponen riesgo de morbilidad e incluso de muerte.

## 113.1 Anamnesis en pediatría neonatal

Neera K. Goyal

La evaluación del recién nacido debería comenzar con una revisión de los antecedentes maternos y familiares, el embarazo y el parto. Los detalles de estos antecedentes deberían incluir la información siguiente, que guiará la evaluación y el tratamiento adicionales en el período neonatal:

- ◆ Datos demográficos y sociales (nivel socioeconómico, edad, raza, uso de los cuidados prenatales, consumo de sustancias). Los recién nacidos de madres jóvenes (<18 años) o con problemas de vivienda, de inseguridad y de acceso a la comida o a la asistencia sanitaria pueden requerir evaluación por un trabajador social. En los recién nacidos con exposición intrauterina a sustancias como alcohol, cocaína, nicotina, cafeína y opioides, se debería evaluar la presencia de síntomas asociados (v. cap. 126).
- ◆ Enfermedades médicas maternas (trastornos cardiopulmonares, enfermedades infecciosas, trastornos genéticos, ictericia, anemia, diabetes mellitus, medicaciones actuales). Los recién nacidos de madres diabéticas requieren un cribado de la hipoglucemía en las primeras 24 h de vida (v. cap. 127.1).
- ◆ Enfermedades médicas previas en la madre y la familia, incluidos hermanos con antecedentes de ictericia (v. cap. 123.3).
- ◆ Problemas reproductivos previos de la madre: muerte fetal, prematuridad, sensibilización de grupo sanguíneo (v. cap. 124).
- ◆ Problemas del embarazo actual (resultados de las pruebas de laboratorio y de imagen prenatales, trabajo de parto prematuro, valoraciones fetales, hemorragia vaginal, enfermedad aguda, duración de la rotura de las membranas). Esta información puede motivar la realización de pruebas adicionales al recién nacido, como análisis de reagina plasmática rápida (RPR) en el caso de un cribado positivo de sífilis materna, o ecografía renal si se ha detectado una ectasia piélica en el período prenatal.
- ◆ Descripción del trabajo de parto (duración, presentación fetal, sufrimiento fetal, fiebre) y del alumbramiento (cesárea, anestesia o sedación, uso de fórceps, índice de Apgar, necesidad de reanimación). Esta información, combinada con la evaluación clínica del recién nacido, determinará el riesgo de deterioro clínico y la necesidad de una monitorización e intervención adicionales.

## 113.2 Exploración física del recién nacido

Neera K. Goyal

En el capítulo 21 se describen muchas de las características físicas y del comportamiento del recién nacido normal.

La exploración inicial del recién nacido debe realizarse lo antes posible tras el parto. La temperatura, el pulso, la frecuencia respiratoria, el color, la presencia de signos de dificultad respiratoria, el tono, la actividad y el nivel de conciencia de los lactantes deben monitorizarse con frecuencia hasta que los valores se estabilicen. En los partos de alto riesgo, esta exploración debe hacerse en el paritorio y se debe centrar en las malformaciones congénitas, en la maduración y el crecimiento, y en los problemas fisiopatológicos que puedan interferir en la adaptación cardiopulmonar y metabólica normal a la vida extrauterina. El 3-5% de los recién nacidos puede presentar malformaciones congénitas de gravedad variable. Tras la estabilización en el paritorio se debe realizar una segunda exploración, más detallada, durante las 24 h siguientes.

Si el recién nacido permanece en el hospital durante más de 48 h, se deberían repetir las evaluaciones durante toda la hospitalización, incluida una exploración en las 24 h posteriores al alta hospitalaria. La madre debe estar presente en la exploración si el niño está sano y hay que explicarle cualquier variación anatómica por muy pequeña y aparentemente insignificante que sea, ya que puede llegar a preocupar a la familia. Las explicaciones han de hacerse con tacto y habilidad para no sembrar una alarma injustificada en unos padres que no estaban preocupados. No se debe dar de alta a ningún niño sin una exploración final, ya que algunas alteraciones, sobre todo los soplos cardíacos y la cianosis, suelen aparecer o desaparecer en el período neonatal inmediato o pueden apreciarse signos de enfermedades que el niño acaba de contraer. Deben controlarse el pulso (normal: 120-160 latidos/minuto), la frecuencia respiratoria (normal: 30-60 respiraciones/minuto), la temperatura, el peso, la talla, el perímetrocefálico y las dimensiones de cualquier anomalía estructural visible o palpable. Si el neonato parece enfermo o presenta un soplo cardíaco audible, se tomará la presión arterial.

Se debería realizar una lectura de pulsioximetría con el fin de realizar un cribado de cardiopatía congénita crítica como parte del cribado sistemático de los recién nacidos.

El procedimiento de la exploración del recién nacido requiere paciencia, delicadeza y flexibilidad. Por tanto, si el niño está tranquilo y relajado cuando se inicia la exploración, se debe empezar por la palpación del abdomen o por la auscultación cardíaca, para pasar después a otras manipulaciones más molestas.

### ASPECTO GENERAL

La actividad física puede estar disminuida a causa de enfermedades o de fármacos; el recién nacido puede estar o bien tumbado con las extremidades inmóviles, conservando su energía para el esfuerzo que le supone una respiración dificultosa, o bien puede llorar enérgicamente acompañándose del movimiento de brazos y piernas. Hay que observar tanto el tono muscular activo como el pasivo y cualquier postura inusual. Los movimientos temblorosos y bruscos con **mioclonías** en los tobillos o en la mandíbula son más frecuentes y menos significativos en los recién nacidos que a cualquier otra edad. Tales movimientos suelen producirse durante los períodos de actividad del niño, mientras que las sacudidas convulsivas aparecen cuando está tranquilo. El **edema** puede confundirse con aspecto de bien nutrido. La presión puede o no dejar fóvea, pero cuando la piel de los dedos de las manos y los pies está distendida por el líquido pierde los pliegues normales. El edema de los párpados suele deberse a la irritación provocada por la administración de nitrato de plata. El edema generalizado puede asociarse a prematuridad, hipoproteinémia secundaria a eritroblastosis fetal grave, anasarca de origen no inmune, nefrosis congénita o síndrome de Hurler, o puede ser de etiología desconocida. El edema localizado sugiere una malformación congénita del sistema linfático; si está limitado a una o varias extremidades de una niña recién nacida, puede ser la primera manifestación de un síndrome de Turner (v. caps. 98 y 604).

### PIEL

El color rojo oscuro o violáceo del niño que llora, cuyo color se oscurece mucho con el cierre de la glotis antes del llanto enérgico, y la cianosis inocua (**acrocianosis**) de manos y pies, sobre todo cuando las extremidades están frías, ponen de manifiesto una inestabilidad vasomotora y una circulación periférica lenta. La piel moteada es otro signo de inestabilidad circulatoria generalizada que puede asociarse a enfermedades graves o deberse a una fluctuación transitoria de la temperatura cutánea. La división extraordinaria del color del cuerpo desde la frente hasta el pubis en una mitad roja y otra pálida se conoce como **fenómeno arlequín**, un cuadro transitorio e inocuo. La palidez de la insuficiencia circulatoria o de la anemia puede enmascarar una **cianosis** significativa; por otro lado, la concentración relativamente alta de hemoglobina de los primeros días de vida y la delgadez de la piel pueden combinarse y producir un aspecto cianótico con una presión arterial parcial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ) más elevada que en niños mayores. La cianosis localizada se distingue de la **equimosis** por la palidez momentánea (con cianosis) que aparece tras la presión. La misma maniobra permite demostrar la presencia de ictericia. La **palidez** puede ser debida a asfixia, anemia, shock o edema. El reconocimiento precoz de la anemia puede llevar a un diagnóstico de eritroblastosis fetal, hematoma subcapsular del hígado o del bazo, hemorragia subdural o transfusión fetomaternal o feto-fetal. Los lactantes posmaduros y no anémicos suelen mostrar una piel más pálida y gruesa que la de los lactantes prematuros o nacidos a término. El aspecto rubicundo de la pléthora se asocia a policitemia.

En el capítulo 669 se describen el vérnix y los hemangiomas capilares maculares transitorios frecuentes de los párpados y del cuello. Los hemangiomas cavernosos son masas más profundas de color azul que, si son grandes, pueden atrapar plaquetas y dar lugar a coagulación intravascular diseminada o alterar la función de los órganos vecinos. Después de un parto difícil se pueden observar petequias diseminadas en la zona de presentación (sobre todo en el cuero cabelludo o en la cara). En más del 50% de los niños de raza negra, nativos americanos o de origen asiático y, en ocasiones también en los de raza blanca, se observan áreas bien delimitadas de pigmentación azul pizarra en las nalgas, la espalda y otras regiones del cuerpo denominadas **manchas mongólicas**. Estas manchas son benignas, no tienen ningún significado antropológico a pesar de su nombre y suelen desaparecer durante el primer año de vida. El vérnix, la piel y sobre todo el cordón pueden aparecer teñidos de un color amarillento parduzco si el líquido amniótico se ha coloreado por la eliminación de meconio antes del parto o durante el mismo.

La piel de los recién nacidos prematuros es fina y delicada y suele ser de un color rojo oscuro; en los prematuros extremos la piel es casi gelatinosa y



**Fig. 113.1** Neonato con crecimiento intrauterino retardado debido a insuficiencia placentaria. Obsérvense el aspecto largo y delgado, la piel seca, descamativa y apergaminada, la expresión de alerta, la tinción meconial de la piel y las uñas largas. (De Clifford S: Advances in pediatrics, vol 9, Chicago, 1962, Year Book.)

translúcida. En los prematuros el cráneo y las cejas suelen estar cubiertos de un pelo fino, blando e inmaduro denominado **lanugo**, que también puede cubrir la cara. En muchos recién nacidos a término, el vello infantil ya ha sustituido al lanugo o este se ha perdido. Un **mechón de pelo** sobre la columna lumbosacra debe hacer pensar en una anomalía subyacente, como espina bífida oculta, una fistula pilonidal o un tumor. En los niños muy prematuros, las uñas son rudimentarias, pero pueden sobresalir de las puntas de los dedos en los posmadrados. Estos pueden mostrar una piel descamada con aspecto de pergamo (fig. 113.1) que, si es muy importante, debería hacer pensar en una **ictiosis congénita** (v. cap. 677).

Muchos recién nacidos desarrollan pápulas pequeñas y blancas sobre una base eritematoso en los 3 primeros días de vida. Esta erupción benigna denominada **eritema tóxico** persiste hasta 1 semana, contiene eosinófilos y suele distribuirse por la cara, el tronco y las extremidades (v. cap. 666). La **melanosis pustulosa** es una lesión benigna que aparece sobre todo en los neonatos de raza negra, contiene neutrófilos y se manifiesta en el nacimiento como una erupción vesiculopustulosa alrededor de la barbilla, el cuello, la espalda, las extremidades y las palmas o las plantas; suele persistir durante 2-3 días. Es necesario distinguir estas dos lesiones de otras erupciones vesiculosas más peligrosas como el herpes simple (v. cap. 279) y la enfermedad estafilocócica cutánea (v. cap. 208.1).

Las **bandas amnióticas** pueden afectar a la piel, a las extremidades (ampu-tación, anillos de constrictión, sindactilia), a la cara (hendiduras) o al tronco (defectos de la pared torácica o abdominal). Su etiología no está clara, pero puede estar relacionada con una rotura de las membranas amnióticas o un compromiso vascular con formación de bandas fibrosas. La fragilidad y la flexibilidad excesivas de la piel asociadas a una hipermovilidad articular hacen pensar en el síndrome de Ehlers-Danlos (v. cap. 679), el síndrome de Marfan (v. cap. 722), la aracnodactilia contractual congénita u otros trastornos de la síntesis del colágeno.

## CRÁNEO

El cráneo puede estar moldeado, sobre todo si el lactante es el primogénito y la cabeza ha estado encajada durante bastante tiempo en el canal pélvico. El **caput succedaneum**, causado por la presión del cuello uterino sobre el cuero cabelludo, se manifiesta por un área de edema circular blando con bordes difusos y a menudo con equimosis suprayacente. Un **cefalohematoma** se presenta como una masa bien circunscrita rellena de líquido que no traspasa las líneas de sutura. A diferencia del caput succedaneum, el cefalohematoma no suele estar presente en el parto, sino que se desarrolla a lo largo de las primeras horas de vida. Tanto el cefalohematoma como el caput succedaneum se deben distinguir de la **hemorragia subgaleal**, que no queda restringida por los límites de las suturas, por lo que es más grande y más difusa. La hemorragia subgaleal requiere un diagnóstico precoz, porque una hemorragia extensa puede causar un shock hipovolémico, con una mortalidad estimada de hasta el 20%. El perímetro céfálico de todos los recién nacidos debería valorarse en una gráfica de crecimiento para

Tabla 113.1

Trastornos asociados a una fontanela anterior grande

Hipotiroidismo
Acondroplasia
Síndrome de Apert
Disostosis cleidocraneal
Síndrome de rubéola congénita
Síndrome de Hallermann-Streiff
Hidrocefalia
Hipoftalmia
Crecimiento intrauterino retardado
Síndrome de Kenny
Osteogénesis imperfecta
Prematuridad
Picnodisostosis
Síndrome de Russell-Silver
Trisomías 13, 18 y 21
Raquítismo por deficiencia de vitamina D

identificar una cabeza excesivamente pequeña (**microcefalia**) o excesivamente grande (**macrocefalia**). El diagnóstico diferencial de la microcefalia es amplio e incluye la presencia de trastornos genéticos subyacentes, infecções congénitas y exposición intrauterina a fármacos y drogas (v. cap. 609). La macrocefalia puede sugerir la presencia de hidrocefalia, enfermedad de depósito, acondroplasia, gigantismo cerebral, síndromes neurocutáneos, o errores congénitos del metabolismo, o bien puede ser familiar. Se deben determinar mediante palpación las líneas de las suturas y el tamaño y la turbidez de las fontanelas anterior y posterior. Los huesos parietales tienden a presentar un cabalgamiento sobre los huesos occipital y frontales. La fusión prematura de las suturas (**sinostosis craneal**) provoca un reborde duro inamovible sobre la sutura y un cráneo con una forma anómala. El tamaño de las **fontanelas** es sumamente variable al nacer; si son pequeñas, la anterior suele aumentar de tamaño durante los primeros meses de vida. La persistencia de unas fontanelas anterior (normal:  $20 \pm 10$  mm) y posterior excesivamente grandes se ha relacionado con distintos trastornos (tabla 113.1). Unas fontanelas persistentemente pequeñas sugieren microcefalia, craneosinostosis, hipertiroidismo congénito o huesos wormianos; la existencia de una tercera fontanela, aunque puede verse en niños prematuros, hace pensar en una trisomía del cromosoma 21. En el vértex, cerca de la sutura sagital pueden encontrarse áreas blandas (**craneotabes**) que son más frecuentes en los prematuros y en los recién nacidos que han estado expuestos a compresión uterina. Aunque no suelen tener mayor importancia, si persisten estas áreas blandas, debe investigarse una posible causa patológica. Las áreas blandas en la región occipital hacen pensar en la calcificación irregular y formación de huesos wormianos asociados a osteogénesis imperfecta, disostosis cleidocraneal, cráneo lacunar, cretinismo y, a veces, síndrome de Down.

Las zonas de cuero cabelludo atrófico o con alopecia pueden ser un signo de **aplasia cutis congénita**, esporádica o autosómica dominante, o asociada a trisomía del cromosoma 13, una delección del cromosoma 4 o un síndrome de Johanson-Blizzard. La **deformación plagiocefálica** puede ser secundaria a la presión intrauterina ejercida sobre el cráneo y se pone de manifiesto por la existencia de un cráneo asimétrico y una cara con orejas mal alineadas (v. cap. 610). Se asocia con torticolis y presentación cefálica. La depresión del cráneo (indentación, fractura, deformidad en pelota de ping-pong) suele deberse a la presión focal prolongada de los huesos de la pelvis materna en el periodo prenatal.

## CARA

Se debe observar su aspecto general, con especial atención a las **características dismórficas**, como la presencia de pliegues epicánticos, ojos excesivamente separados o excesivamente juntos, microtiftalmia, asimetría, surco nasolabial grande y orejas de implantación baja, que se suelen asociar a diversos síndromes congénitos. La asimetría de la cara puede deberse a parálisis del VII par craneal, hipoplasia del músculo depresor en el ángulo de la boca o una postura fetal anómala (v. cap. 128); cuando la mandíbula se ha mantenido apoyada contra el hombro o contra una extremidad durante el periodo intrauterino, puede presentar una desviación llamativa con respecto

a la línea media. La parálisis facial simétrica sugiere ausencia o hipoplasia del núcleo del VII par (**síndrome de Moebius**).

### Ojos

Si se levanta al niño y se le inclina suavemente hacia delante y atrás, los párpados suelen abrirse de forma espontánea. Esta maniobra, una combinación de reflejos del laberinto y el cuello, permite una mejor inspección de los ojos que la separación forzada de los párpados. Las hemorragias conjuntivales y retinianas suelen ser benignas. Las retinianas son más frecuentes en los partos con ventosa o con fórceps que en los partos por vía vaginal, y menos frecuentes con el parto por cesárea. Suelen ser bilaterales, intraretinianas y se localizan en el polo posterior. En la mayoría de los recién nacidos (85%) desaparecen hacia la segunda semana de vida, y en todos los casos ya no se encuentran en la cuarta semana. A partir de las 28-30 semanas de gestación aparecen los **reflejos pupilares**. Hay que inspeccionar el iris para descartar la presencia de colobomas y heterocromía. Una córnea de un diámetro superior a 1 cm en un recién nacido a término (que presenta además fotofobia y lagrimeo) o la turbidez corneal deben hacer pensar en un glaucoma congénito y obliga a una consulta oftalmológica inmediata. La presencia de reflejos rojos bilaterales sugiere la ausencia de cataratas o de patología intraocular (v. cap. 637). La **leucocoria** (reflejo pupilar blanco) sugiere cataratas, tumor, coriorretinitis, retinopatía de la prematuridad o persistencia de un vítreo primario hiperplásico, y justifica una consulta oftalmológica inmediata (v. cap. 640).

### Oídos

En ocasiones se observan deformidades del pabellón auricular. Los apéndices cutáneos preauriculares uni- o bilaterales son frecuentes; cuando son pediculados, pueden ligarse firmemente por su base, lo que provoca una gangrena seca que acaba por desprenderlos. La membrana timpánica se ve con facilidad con el otoscopio a través del conducto auditivo externo corto y recto, y suele ser de color gris mate.

### Nariz

La nariz puede estar ligeramente obstruida por moco acumulado en las estrechas narinas. Los orificios nasales deben ser simétricos y permeables. El cartílago nasal puede estar luxado del surco vomeriano, lo que provoca asimetría de las narinas. La obstrucción anatómica de las vías nasales debida a atresia de coanas, unilateral o bilateral, produce dificultad respiratoria.

### Boca

Una boca normal rara vez presenta una dentición precoz formada por dientes congénitos (presentes al nacer) o neonatales (erupción después del nacimiento) en la posición de los incisivos inferiores o en localizaciones aberrantes; estos dientes se caen antes de la erupción de los de leche (v. cap. 333). Otras veces, este tipo de dientes aparece en los síndromes de Ellis-van Creveld, de Hallermann-Streiff y otros. No suele estar indicada su extracción. La erupción prematura de los dientes de leche es aún más rara. Hay que inspeccionar el paladar duro y el blando para descartar una hendidura completa o submucosa, y comprobar el contorno para ver si el arco es excesivamente alto o si la úvula es bifida. A cada lado del rafe del paladar duro puede encontrarse una acumulación de células epiteliales llamadas **perlas de Epstein**. En las encías pueden aparecer también quistes de retención de un aspecto similar. Ambos desaparecen de forma espontánea, por lo general a las pocas semanas del nacimiento. En los pilares amigdalinos anteriores pueden encontrarse, sobre todo en el segundo o tercer día de vida, acumulaciones de pequeños folículos blancos o amarillos o úlceras sobre una base eritematosa. Su etiología es desconocida y desaparecen sin tratamiento en 2-4 días.

Los recién nacidos no presentan salivación activa. La lengua es relativamente grande; el frenillo puede ser corto (**anquiloglosia o lengua anclada**), pero esto rara vez es un motivo para cortarlo. Si se observan problemas a la hora de alimentarlo (leche materna o biberón) y el frenillo es corto, puede estar indicada su resección (**frenulotomía o frenectomía**). La frenectomía puede mitigar el dolor del pezón materno y mejorar los índices de amamantamiento más rápidamente que sin tratamiento, pero con el tiempo, los recién nacidos no tratados con frenectomía también consiguen alimentarse de manera satisfactoria. En ocasiones, la mucosa sublingual forma un pliegue sobresaliente. Las mejillas aparecen llenas tanto en su lado bucal como en el externo por una acumulación de grasa en las almohadillas de succión. Estas, así como el tubérculo labial del labio superior (**callo de succión**), desaparecen cuando acaba el proceso de succión. Una tumoración bucal del tamaño de una canica suele deberse a necrosis grasa benigna idiopática.

La garganta del recién nacido es difícil de ver porque el arco del paladar está bajo; hay que observarla con claridad, puesto que es fácil pasar por alto una hendidura palatina posterior o de la úvula. Las amígdalas son pequeñas.

### CUELLO

El cuello es relativamente corto. Las anomalías no son frecuentes, pero incluyen boclos, higromas quísticos, quistes de las hendiduras branquiales, teratomas, hemangiomas y lesiones del músculo esternocleidomastoideo que se deben probablemente a traumatismos o a una postura fija dentro del útero, que dan lugar, respectivamente, a un hematoma o a fibrosis. En el **torticolis** congénito, la cabeza gira hacia el lado afectado mientras la cara lo hace hacia el lado opuesto (v. cap. 700.1). Si no se trata, pueden aparecer plagiocefalia, asimetría facial y hemihipoplasia (v. cap. 610). La piel redundante o las membranas en las niñas recién nacidas sugieren linfedema intrauterino y síndrome de Turner (v. caps. 98 y 604). Hay que palpar ambas clavículas para descartar posibles fracturas.

### TÓRAX

La hipertrrofia mamaria es frecuente y puede aparecer secreción láctea, aunque no se debe exprimir. La asimetría, el eritema, la induración y el dolor a la palpación deben hacer pensar en una mastitis o en un absceso mamario. Hay que buscar la existencia de pezones supernumerarios, invertidos o excesivamente separados con un tórax en escudo; esta última condición sugiere un síndrome de Turner.

### PULMONES

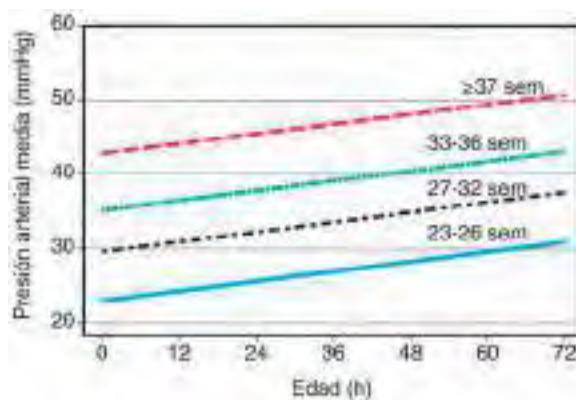
La observación de la respiración proporciona mucha información. Las variaciones normales de la frecuencia y del ritmo son características y lo hacen de acuerdo con la actividad física, el estado de vigilia o el llanto. Como estas fluctuaciones son rápidas, la **frecuencia respiratoria** debe medirse durante un minuto completo con el niño en reposo, a ser posible dormido. En estas circunstancias, la frecuencia habitual del recién nacido a término es de 30-60 respiraciones/minuto; en los prematuros es mayor y sus fluctuaciones más amplias. Una frecuencia constante superior a 60 respiraciones/minuto durante períodos de respiración regular que persiste más de una hora después del nacimiento obliga a descartar una enfermedad cardíaca, pulmonar o metabólica (acidosis). El niño prematuro puede respirar con un ritmo de Cheyne-Stokes, conocido como **respiración periódica**, o con una irregularidad total. El jadeo irregular, acompañado algunas veces de movimientos espasmódicos de la boca y la barbillas, es un signo importante de deterioro de los centros respiratorios.

La respiración de los recién nacidos es casi por completo **diafragmática**; durante la inspiración, la parte anterior blanda del tórax normalmente se deprime mientras el abdomen protruye. Si el niño está tranquilo, relajado y tiene un buen color, este «movimiento paradójico» no significa necesariamente insuficiencia respiratoria. Por otra parte, la respiración dificultosa con retracciones es una clara evidencia de un síndrome de dificultad respiratoria, neumonía, anomalías o trastornos mecánicos pulmonares. Un llanto débil, quejoso de forma persistente o intermitente, con gemidos o un **quejido** durante la espiración hacen pensar en una posible enfermedad cardiopulmonar grave o una sepsis, y obligan a una atención inmediata. Si es benigno, el quejido desaparece a los 30-60 minutos tras el nacimiento. El aleteo nasal y las retracciones de los músculos intercostales y del esternón son signos frecuentes de afectación pulmonar.

Normalmente, los ruidos respiratorios suelen ser **broncovesiculares**. La sospecha de patología pulmonar ante la disminución de los ruidos respiratorios, la aparición de roncus, retracciones o cianosis obliga a solicitar una radiografía de tórax para confirmar el diagnóstico.

### CORAZÓN

Es difícil determinar el tamaño cardíaco debido a las variaciones normales de la forma y el tamaño del tórax. Hay que localizar el corazón para descartar una **dextrocardia**. La frecuencia cardíaca suele ser de 110-140 latidos/minuto en reposo, pero lo habitual es que oscile desde los 90 latidos/minuto durante el sueño relajado hasta los 180 latidos/minuto en los períodos de actividad. La frecuencia aún mayor de la taquicardia supraventricular (>220 latidos/minuto) se determina mejor con el electrocardiograma (ECG) o la monitorización cardíaca que con la auscultación. Los niños prematuros suelen tener una frecuencia cardíaca en reposo mayor, de hasta 160 latidos/minuto, pero pueden presentar una bradicardia sinusal de aparición brusca secundaria a apnea. Se deben palpar los pulsos en las extremidades superiores e inferiores, tanto al ingreso como antes del alta del nido, para descartar una posible **coartación aórtica**. Los soplos transitorios suelen indicar un conducto arterioso que se está cerrando. Aunque las cardiopatías congénitas (CC) pueden no ir acompañadas



**Fig. 113.2** Nomograma de la presión arterial media (PAM) en neonatos de 23 a 43 semanas de edad gestacional. Obtenido mediante la medición continua de la presión arterial en 103 recién nacidos de una unidad de cuidados intensivos neonatales. El gráfico refleja la PAM predecible en los neonatos de diferente edad gestacional durante las primeras 72 h de vida. Cada línea representa el límite inferior del 80% del intervalo de confianza (dos colas) de la PAM para cada grupo de edad de gestación; es de esperar que el 90% de los niños de cada grupo de edad de gestación tenga un valor de PAM igual o superior al valor señalado por la línea correspondiente, que es el límite inferior del intervalo de confianza. (De Nunnarumit P, Yang W, Bada-Ellzey SB: Blood pressure measurements in the newborn, Clin Perinatol 26:976-996, 1999.)

inicialmente de un soplo, una parte importante de los lactantes con soplos persistentes detectados durante la exploración neonatal rutinaria presenta una malformación subyacente. El cribado rutinario para las CC críticas mediante pulsioximetría se realiza entre las 24 y las 48 h de vida, lo que tiene una sensibilidad cercana al 80% y una especificidad mayor del 99%. Un cribado mediante pulsioximetría con una  $\text{SpO}_2 \geq 95\%$  en la mano derecha o cualquier pie y una diferencia  $<3\%$  entre la mano derecha y el pie se considera una prueba de cribado normal. Los niños con una  $\text{SpO}_2 < 95\%$  deberían derivarse para su evaluación y la posible realización de un ecocardiograma (v. cap. 452). Las mediciones de presión arterial (PA) están indicadas en la evaluación de los recién nacidos de aspecto enfermo en quienes se sospeche una CC. El método oscilométrico es el más sencillo y preciso de los métodos no invasivos disponibles. Los valores promedio de PA varían según la edad gestacional, aunque en todos los recién nacidos es previsible que la PA aumente en las primeras 72 h tras el parto (fig. 113.2).

## ABDOMEN

El hígado se suele palpar, a veces hasta 2 cm por debajo del reborde costal. Es menos frecuente palpar la punta del bazo. En general, con la palpación profunda se puede determinar el tamaño aproximado y la localización de cada riñón. En ningún otro momento de la vida varía tanto la cantidad de aire del aparato gastrointestinal, ni es tan grande en circunstancias normales. En el momento de nacer el aparato gastrointestinal carece de aire, ya que el gas empieza a tragarse poco después de nacer, por lo que en las radiografías tomadas a las 24 h de vida debe encontrarse normalmente aire en el recto. La pared abdominal suele ser débil (sobre todo en los prematuros) y es frecuente encontrar diástasis de los rectos y hernia umbilical, sobre todo en lactantes de raza negra.

Cualquier masa inusual se debe estudiar de inmediato con ecografía. Las alteraciones renales son la causa más frecuente de masas abdominales en los neonatos. Las **masas quísticas abdominales** incluyen hidronefrosis, riñones displásicos poliquísticos, hemorragias suprarrenales, hidrometrolipos, duplicación intestinal o quistes del colédoco, del ovario, del epíplion o del páncreas. Las **masas sólidas** pueden corresponder a neuroblastomas, nefromas mesoblásticos congénitos, hepatoblastomas o teratomas. Una masa sólida en el flanco puede deberse a una **trombosis de la vena renal**, que se manifiesta clínicamente por hematuria, hipertensión y trombocitopenia. La trombosis de la vena renal del recién nacido se asocia con policitemia, deshidratación, diabetes materna, asfixia, sepsis, nefrosis y estados de hipercoagulabilidad, tales como los secundarios a los déficits de antitrombina III y proteína C.

La **distensión abdominal** al nacer o inmediatamente después hace pensar en una obstrucción o una perforación del aparato gastrointestinal,

que suele deberse a un ileo meconial; cuando aparece más tarde sugiere una obstrucción de la porción inferior del intestino, sepsis o peritonitis. Un abdomen excavado en un recién nacido apunta hacia una hernia diafragmática. Cuando los defectos de la pared abdominal ocurren a través del ombligo se producen **onfalocelos** y si son laterales a la línea media dan lugar a gastosquisis (v. cap. 125). Los onfalocelos se asocian a otras anomalías y síndromes, como el de Beckwith-Wiedemann, los siameses, la trisomía 18, el mielomeningocele y el ano imperforado. La **onfalitis** es una inflamación aguda local del tejido periumbilical que puede extenderse hacia la pared abdominal, el peritoneo, la vena umbilical o los vasos portales y el hígado, con hipertensión portal posterior. El cordón umbilical debería tener dos arterias y una vena. La presencia de una arteria umbilical alta se asocia con un riesgo aumentado de malformación renal oculta.

## GENITALES

Los genitales y las glándulas mamarias responden normalmente a las hormonas maternas que atraviesan la placenta y que provocan un aumento del tamaño y secreción de las mamas en ambos sexos y prominencia de los genitales femeninos, a veces con un considerable flujo no purulento. Estas manifestaciones transitorias no requieren ninguna intervención.

La imperforación del himen u otras causas de obstrucción vaginal pueden dar lugar a **hidrometrolipos** y una masa en el hemiabdomen inferior. El escroto normal en caso de nacimiento a término es relativamente grande y su tamaño puede aumentar por los traumatismos en los partes de nalgas o por un **hidrocele** transitorio, que hay que diferenciar de una hernia mediante palpación y transluminación. Los testículos deben localizarse en el escroto o palparse en los conductos inguinales en los recién nacidos a término. Los recién nacidos de raza negra suelen presentar una pigmentación oscura en el escroto antes que el resto de la piel adquiera su coloración permanente. El escroto puede presentar equimosis secundaria a la presentación de nalgas o por hemorragia retroperitoneal; puede contener partículas de meconio asociada a peritonitis meconial.

El prepucio del recién nacido suele estar tenso y adherido al glande al nacer y no se puede retrair. El prepucio debería separarse de forma natural después de varios meses. Un **hipospadias** o un **epispadias** grave debe sugerir siempre una anomalía de los cromosomas sexuales (v. cap. 98), o que se trata en realidad de una niña masculinizada con un clítoris aumentado de tamaño, ya que esto puede ser la primera manifestación de un síndrome adrenogenital (v. cap. 594). La erección del pene es frecuente y no tiene relevancia. Durante el parto o inmediatamente después, suele haber una micción, seguida normalmente por un periodo sin diuresis. La mayoría de los recién nacidos orina a las 12 h de vida, y alrededor del 95% de los recién nacidos prematuros y a término lo hace durante las primeras 24 h.

## ANO

Durante las primeras 12 h después del parto, el niño suele expulsar una cierta cantidad de **meconio**; el 99% de los recién nacidos a término y el 95% de los prematuros lo hace en las primeras 48 h. La exploración física suele ser suficiente para el diagnóstico del **ano imperforado** si la abertura anal está ausente o en una posición ectópica. Sin embargo, si existe una fistula cutánea, uretral o vaginal, el recién nacido puede expulsar meconio; en estos casos, a menos que se realice una exploración cuidadosa, puede que no se sospeche el ano imperforado. Las radiografías abdominales se utilizan para confirmar la obstrucción distal y para determinar hasta dónde llega en sentido distal del recto. En las niñas con ano imperforado, se debe realizar una exploración cuidadosa del vestíbulo para comprobar que los orificios de la uretra y de la vagina están separados. Todos los recién nacidos con malformaciones anorrectales requieren una evaluación de posibles anomalías cardíacas, renales y vertebrales asociadas.

La fosita o una irregularidad en el pliegue cutáneo que a menudo existe en la línea media sacrococcígea pueden confundirse con un trayecto fistuloso neurocutáneo real o potencial.

## EXTREMIDADES

Durante la exploración de las extremidades se deben observar los posibles efectos de la postura fetal (v. cap. 692) para poder explicar a la madre su causa y su naturaleza habitualmente transitoria, sobre todo tras un parto de nalgas. La observación de la actividad espontánea o tras estímulo de las extremidades puede hacer sospechar una fractura o una lesión nerviosa asociada al parto. Hay que examinar con detalle las manos y los pies para descartar polidactilia, sindactilia o patrones anormales de dermatoglifos, como el pliegue simiesco.

También hay que evaluar con maniobras específicas las caderas de todos los recién nacidos para descartar una luxación congénita (v. cap. 698.1).

## EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

Véase el capítulo 21.

Intraútero, las enfermedades neuromusculares se asocian con una limitación de los movimientos fetales que provoca un conjunto de signos y síntomas que son independientes de la enfermedad específica. Las deformaciones posturales graves y las contracturas dan lugar a **artoartritis**. Otras manifestaciones de enfermedad neuromuscular fetal son la presentación de nalgas, el polihidramnios, la incapacidad para respirar al nacer, la hipoplasia pulmonar, la luxación de las caderas, los testículos no descendidos, las costillas finas y el pie equinovaro. Muchos trastornos congénitos se manifiestan en forma de hipotonía, hipertonia o convulsiones.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 113.3 Atención neonatal de rutina

Neera K. Goyal

Los pasos iniciales del tratamiento de todos los recién nacidos después del parto consisten en proporcionar calor, secado y estimulación táctil, mientras se evalúan de forma simultánea el esfuerzo respiratorio, la frecuencia cardíaca y el color. Los lactantes a término y vigorosos pueden colocarse inicialmente sobre el abdomen de la madre tras el alumbramiento. Durante este momento, se recomienda el **pinzamiento diferido** del cordón umbilical (30-60 s) para mejorar la circulación transicional y aumentar el volumen eritrocitario neonatal. La limpieza de secreciones de la boca mediante una aspiración suave con una jeringa o una sonda de goma blanda puede ser de ayuda en caso de que haya una gran cantidad de líquido en la boca o las fosas nasales. En países de recursos escasos, la limpieza de la cara, la nariz y la boca con un paño suave puede ser tan eficaz como el método de jeringa. Los recién nacidos que respiran de forma espontánea sin dificultades no necesitan que se les asista para limpiar sus vías respiratorias.

La **puntuación de Apgar** es un método práctico para evaluar de manera sistemática a los recién nacidos justo después del parto. Se determina al minuto y a los cinco minutos de vida (tabla 113.2). La mayoría de los recién nacidos que parecen tener un estado satisfactorio pueden mantenerse en contacto piel con piel con sus madres para fomentar un vínculo y una lactancia inmediatas. Sin embargo, los lactantes que no logran iniciar o mantener un esfuerzo respiratorio después de la estimulación, los que tienen una frecuencia cardíaca menor de 100 latidos/min y los que presentan una cianosis central persistente deberían colocarse bajo calentadores para una reanimación y monitorización precoces (v. cap. 121). La puntuación de Apgar no debería utilizarse para determinar la necesidad de reanimación ni para guiar los pasos de esta. Sin embargo, las variaciones de las puntuaciones de Apgar en momentos secuenciales después del parto pueden reflejar el grado de respuesta del recién nacido a la reanimación. Si la puntuación a los 5 minutos sigue siendo menor de 7, se deberían determinar puntuaciones adicionales cada 5 minutos durante un máximo de 20 minutos. Además del sufrimiento fetal, otros factores, como la prematuridad y los fármacos administrados a la madre

durante el parto, pueden causar unas puntuaciones de Apgar bajas (tabla 113.3).

## MANTENIMIENTO DEL CALOR CORPORAL

Los recién nacidos corren el riesgo de perder calor y de desarrollar hipotermia por varios motivos. En relación con el peso corporal, la superficie corporal (SC) de los recién nacidos es unas tres veces mayor que la del adulto. La generación de calor corporal depende en gran medida del peso corporal, pero la pérdida de calor depende de la SC. En los niños con bajo peso al nacer y en los lactantes prematuros, la capa aislante de tejido subcutáneo es más fina. Se calcula que el porcentaje de pérdida de calor es unas cuatro veces mayor en el recién nacido que en el adulto. En las condiciones habituales del paritorio (20-25 °C), la temperatura cutánea del recién nacido disminuye alrededor de 0,3 °C/minuto, y la temperatura corporal central lo hace a razón de 0,1 °C/minuto en el periodo neonatal inmediato; como consecuencia, se observa una pérdida acumulada de calor de 2-3 °C en la temperatura corporal central (correspondiente a una pérdida de calor de unas 200 kcal/kg). Esta pérdida de calor se produce por cuatro mecanismos: **convección** de la energía calórica hacia el aire más frío de alrededor, **conducción** del calor a los materiales más fríos sobre los que reposa el niño, **radiación del calor** desde el niño a otros objetos próximos más fríos y **evaporación** desde la piel y los pulmones.

Los recién nacidos a término expuestos al frío después del nacimiento pueden desarrollar acidosis metabólica, hipoxemia, hipoglucemias y aumento de la excreción renal de agua y solutos debido a sus esfuerzos para

**Tabla 113.3** Factores que influyen sobre el índice de Apgar\*

### RESULTADO FALSO POSITIVO†

Prematuridad  
Analgésicos, opiáceos, sedantes  
Sulfato de magnesio  
Traumatismo cerebral agudo  
Parto precipitado  
Miopatía congénita  
Neuropatía congénita  
Traumatismos de la médula espinal  
Anomalías del sistema nervioso central  
Anomalías pulmonares (hernia diafragmática)  
Obstrucción de las vías respiratorias (atresia de coanas)  
Neumonía congénita y sepsis  
Episodios previos de asfixia fetal (recuperada)  
Hemorragia-hipovolemia

### RESULTADO FALSO NEGATIVO‡

Acidosis materna  
Valores altos de catecolaminas fetales  
Algunos recién nacidos a término

\*Independientemente de la etiología, un índice de Apgar bajo por asfixia fetal, inmadurez, depresión del sistema nervioso central u obstrucción de las vías respiratorias identifica a los neonatos que necesitan una reanimación inmediata.

†Sin acidosis ni hipoxia fetales; Apgar bajo.

‡Acidosis; Apgar normal.

**Tabla 113.2** Índice de Apgar del recién nacido\*

SÍGNO	0	1	2
Frecuencia cardíaca	Ausente	Menor de 100	Mayor de 100
Esfuerzo respiratorio	Ausente	Lento, irregular	Bueno, llanto
Tono muscular	Flácido	Cierto grado de flexión de las extremidades	Movimiento activo
Respuesta a la sonda nasal (comprobada después de limpiar la orofaringe)	Ausente	Gesticula	Tos o estornudo
Color	Azul, pálido	Cuerpo rosado, extremidades azuladas	Completamente rosado

\*Los cinco signos enumerados se evalúan una vez transcurridos sesenta segundos completos desde el nacimiento del niño (independientemente del estado de la placenta y del cordón umbilical), y a cada uno se le asigna un valor de 0, 1 o 2. Una puntuación total de 10 indica el mejor estado posible de un recién nacido. Un lactante con una puntuación de 0-3 necesita una reanimación inmediata.

Adaptada de Apgar V: A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant, *Curr Res Anesth Analg* 32:260-267, 1953.

compensar la pérdida de calor. La producción de calor se incrementa al aumentar el índice metabólico y el consumo de oxígeno en parte mediante la liberación de **noradrenalina**, que induce termogénesis sin temblor por oxidación de las grasas, sobre todo de la grasa parda. Además, la actividad muscular puede aumentar. Los recién nacidos hipoglucémicos o hipóxicos no pueden elevar su consumo de oxígeno cuando se exponen a ambientes fríos, por lo que disminuye su temperatura central. Después del trabajo de parto y del parto vaginal, muchos recién nacidos presentan una acidosis metabólica leve o moderada que intentan compensar con hiperventilación, pero este recurso resulta más difícil para los niños con depresión del sistema nervioso central (SNC) (asfixia, fármacos) o en los expuestos al estrés del frío en el paritorio. Por tanto, para reducir la pérdida de calor se debe secar al neonato y cubrirlo con mantas o ponerlo bajo un calentador radiante. El **contacto piel con piel** con su madre es el método óptimo para mantener la temperatura corporal en el recién nacido estable. Como es difícil realizar las medidas de reanimación en un niño tapado o metido en una incubadora, se debe utilizar una fuente de calor radiante para calentar al niño durante la reanimación.

### ASEPSIA DE LA PIEL Y EL CORDÓN

El personal de enfermería debería utilizar soluciones basadas en alcohol o clorhexidina, o jabones antisépticos que contengan un yodóforo para el lavado rutinario de las manos antes de los cuidados de cada recién nacido. La aplicación estricta del lavado de las manos hasta el codo durante 2 minutos en el lavado inicial y durante 15-30 s en los lavados posteriores es esencial para el personal y los visitantes que entren en la unidad de neonatología. Una limpieza cuidadosa de la sangre y el líquido amniótico presentes en la superficie cutánea tras el nacimiento puede reducir el riesgo de infecciones por microorganismos de transmisión hemática. Para el primer baño del recién nacido, se debe limpiar la totalidad de la piel y del cordón umbilical con agua tibia o una solución de jabón neutro, aclarándolo con agua para reducir la incidencia de colonización de la piel y la región periumbilical por bacterias patógenas y las consiguientes complicaciones infecciosas. Según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), esto debería diferirse hasta las 24 h de vida para permitir la transición completa a la vida extrauterina, haciendo hincapié en el vínculo materno-infantil y la lactancia precoz. Después, se debe secar y cubrir al recién nacido con mantas limpias para evitar la pérdida de calor.

*Staphylococcus aureus* sigue siendo la bacteria patógena más frecuente de las que colonizan el cordón umbilical, aunque otros patógenos habituales son los estreptococos del grupo A y B, así como los bacilos gramnegativos. Las bacterias patógenas pueden proceder del canal del parto de la madre o de diversas fuentes bacterianas, incluidas las manos no estériles del personal que atiende el parto. Se recomienda la aplicación de clorhexidina tópica en el cordón umbilical en los niños nacidos fuera de las maternidades o de contextos hospitalarios, así como en los nacidos en comunidades con bajos recursos que tengan una mortalidad neonatal alta. Sin embargo, en los países con altos recursos, la incidencia de onfalitis es muy baja y es leve, por lo que se recomienda el **cuidado seco del cordón** sin la aplicación de sustancias tópicas como alcohol o clorhexidina. El cuidado seco del cordón consiste en dejar el cordón umbilical expuesto al aire o cubierto ligeramente, limpiándolo con jabón y agua si se mancha. La colonización y la infección de los recién nacidos por microorganismos potencialmente patógenos también se puede reducir mediante una habitación compartida con su madre, que crea un ambiente favorecedor de la colonización por bacterias menos patógenas adquiridas de la flora de la madre.

El vernix se descama espontáneamente al cabo de 2-3 días y gran parte se adhiere a la ropa, por lo que se debe cambiar a diario. Los pañales deben comprobarse antes y después de cada toma y siempre que el niño llora, y se deben cambiar si están mojados o sucios. La zona perineal puede limpiarse con toallitas especiales para lactantes o con jabón neutro y agua tibia. El meconio y las heces deben limpiarse de las nalgas con un algodón estéril humedecido con agua estéril. No debe retirarse el prepucio de los niños varones.

### PROFILAXIS Y CRIBADO NEONATALES

La evaluación del recién nacido y la monitorización de los signos vitales pueden variar en función de los hospitales, pero su frecuencia suele disminuir después de 1-2 h tras el parto. En los lactantes con aspecto sano, un intervalo razonable entre las evaluaciones es de 4 h durante los primeros 2-3 días de vida y de 8 h después. La temperatura del lactante debería medirse en la axila, con un rango normal de 36,5-37,4 °C. Pesar al niño al nacer y luego una vez al día es suficiente.

Hay que proteger los ojos de todos los lactantes, incluidos los nacidos mediante cesárea, contra la **oftalmía gonocócica neonatal** mediante la

aplicación de una banda de 1 cm de pomada oftálmica estéril de eritromicina al 0,5% o de tetraciclina al 1% en cada saco conjuntival inferior. El procedimiento puede retrasarse durante el corto periodo inicial de alerta tras el parto para facilitar el vínculo, pero cuando se aplican, las gotas no deben enjuagarse (v. caps. 219 y 253.3). La solución de nitrato de plata al 1% es una alternativa aceptable, pero condiciona la aparición de una conjuntivitis química transitoria en el 10-20% de los casos.

Aunque la hemorragia del recién nacido puede deberse a factores distintos del déficit de vitamina K, se recomienda administrar una inyección intramuscular (i.m.) de 0,5-1 mg de vitamina K1 hidrosoluble (fitonadiona) a todos los neonatos justo después del parto con el fin de evitar la **enfermedad hemorrágica del recién nacido** (v. cap. 124.4). La vitamina K por vía oral no es tan eficaz como la dosificación parenteral.

Se recomienda la vacunación contra la hepatitis B antes del alta del nido a todos los recién nacidos con un peso >2 kg, independientemente del estado de hepatitis materna.

Existen pruebas de detección selectiva neonatal de diversas enfermedades genéticas, metabólicas, hematológicas y endocrinas. Todos los estados de EE.UU. han adoptado las recomendaciones del Comité asesor sobre enfermedades hereditarias en lactantes y recién nacidos, pero las pruebas exigidas varían de uno a otro en función de la prevalencia de la enfermedad, las tasas de detección y los costes (v. cap. 102). Los trastornos (y sus tasas) que se diagnostican con más frecuencia son hipotiroidismo (52/100.000 recién nacidos), fibrosis quística (30/100.000), hemoglobino-  
binopatías (26/100.000), déficit de la acil coenzima A deshidrogenasa de cadena media (6/100.000), galactosemia (5/100.000), fenilcetonuria (5/100.000) e hiperplasia suprarrenal (5/100.000). Para ser eficaces en identificar precozmente y tratar con rapidez las enfermedades tratables, los programas de detección no solo deben incluir pruebas de laboratorio de alta calidad, sino también el seguimiento de los lactantes con resultados anómalos, la educación, el asesoramiento y el apoyo psicológico a las familias, y la derivación rápida del neonato para un diagnóstico preciso y su tratamiento.

Los **trastornos de la audición**, una morbilidad grave que afecta al desarrollo del habla y del lenguaje, pueden ser graves en 2 de cada 1.000 nacimientos, y afectan de forma global a 5 de cada 1.000 recién nacidos. Se debe hacer un cribado universal de la hipoacusia en todos los neonatos para asegurar una intervención adecuada y rápida. Los progenitores de los niños que no pasen el cribado deberían recibir asesoramiento sobre la importancia de los resultados del cribado, insistiendo en la necesidad de una confirmación auditológica precoz y haciendo hincapié en la posibilidad de un desarrollo normal del lenguaje con una intervención temprana.

El cribado universal mediante pulsioximetría permite detectar precozmente una cardiopatía congénita cianótica dependiente del conducto arterioso (v. cap. 452).

El cribado universal de la hiperbilirrubinemia debe abarcar la valoración del riesgo en todos los lactantes con una determinación de los valores séricos o transcutáneos de bilirrubina antes del alta hospitalaria (v. cap. 123.4, Kernicterus).

Se recomienda el cribado universal para la displasia de cadera congénita mediante la exploración física con las **maniobras de Ortolani** (sensación de que se reduce la cadera luxada) y de **Barlow** (luxación de cadera inestable desde el acetábulo), pero no está indicada la ecografía de cadera sistemática.

El cribado de la hipoglucemias se basa en el riesgo y debería realizarse en los lactantes que sean pequeños o grandes para la edad gestacional, que hayan nacido de madres diabéticas o que presenten síntomas (v. cap. 127.1).

En los lactantes con sospecha de corioamnionitis materna, las guías clínicas actuales recomiendan el cribado de laboratorio para la sepsis, incluido un hemocultivo, así como un tratamiento antibiótico de amplio espectro durante al menos 48 h. Sin embargo, la evidencia sugiere que la incidencia de sepsis es baja en los recién nacidos a término con buen aspecto y que la observación frecuente y fiable para detectar los signos precoces de sepsis, con o sin pruebas de laboratorio, puede ser apropiada. (v. cap. 129).

En la **tabla 113.4** se enumeran los criterios mínimos que deben cumplirse antes del alta del recién nacido. Una estancia hospitalaria acortada (<48 h tras el parto) puede ser razonable para los recién nacidos a término sanos, pero no siempre es apropiada. El alta precoz requiere un seguimiento ambulatorio cuidadoso en el domicilio (por un profesional de enfermería) o en la consulta en las primeras 48 h tras el parto.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

**Tabla 113.4** Criterios de alta de recién nacidos a término sanos\*

#### GENERALES

Signos vitales normales, incluida una frecuencia respiratoria <60 rpm; temperatura axilar 36,5-37,4 °C en cuna abierta

La exploración física no muestra anomalías que requieran hospitalización continuada

Micción frecuente; heces × 1

Al menos dos tomas satisfactorias sin problemas

Ausencia de hemorragia excesiva 2 h tras la circuncisión

#### PRUEBAS DE LABORATORIO Y OTROS CRIBADOS

Sífilis, antígeno de superficie de la hepatitis B y estatus del VIH maternos

Administración de la vacuna de la hepatitis B en el recién nacido o confirmación de la cita para la vacunación

Vacunación materna con toxoide tetánico materno, toxoide diftérico reducido y los ferina acelular, adsorbida (Tdap)

Vacunación materna antigripal durante la temporada de gripe

Evaluación y monitorización de la sepsis en función de los factores de riesgo maternos, incluida la colonización por SGB

Prueba de Coombs directa umbilical o neonatal y grupo sanguíneo si hubiese indicación clínica

Cribado metabólico neonatal ampliado

Cribado auditivo

Cribado de hipercalcemia en función de los factores de riesgo del lactante

Cribado con pulsioximetría

Cribado de hiperbilirrubinemia con tratamiento y seguimiento según las recomendaciones en función del nivel de ictericia

#### SOCIALES

Seguridad de que los progenitores tienen conocimientos, capacidad y confianza para cuidar del niño en casa:

Alimentación

Producción normal de heces y de orina

Cuidados del cordón umbilical, la piel y los genitales

Reconocimiento de enfermedades (ictericia, alimentación escasa, letargo, fiebre, etc.)

Seguridad del bebé (asiento para el coche, sueño en decúbito supino, etc.)

Disponibilidad de apoyo por parte de la familia y del médico (seguimiento médico)

Evaluación de los factores de riesgo de la familia, ambientales y sociales:

Consumo de sustancias

Antecedentes de maltrato infantil

Violencia doméstica

Enfermedad mental

Madre adolescente

Carenza de hogar

Obstáculos para el seguimiento

Identificación del responsable del seguimiento médico posterior

\*Se refiere a los recién nacidos entre las 37 y las 42 semanas de gestación después de un embarazo, trabajo de parto y alumbramiento sin complicaciones.

De la American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn: Hospital stay for healthy term newborn infants, *Pediatrics* 135:948-953, 2015.

## 113.4 Circuncisión

Neera K. Goyal

La circuncisión masculina consiste en la resección quirúrgica de parte o de todo el prepucio del pene y es uno de los procedimientos más frecuentes que se realizan en todo el mundo. La circuncisión realizada durante el periodo neonatal tiene unas tasas de complicaciones muy inferiores a las de la que se efectúa más adelante. El procedimiento solo debería llevarse a cabo en recién nacidos sanos con una situación estable. Quienes realicen la circuncisión deberían tener una formación adecuada tanto sobre técnicas estériles como sobre la analgesia eficaz para reducir el riesgo de complicaciones. La cirugía consiste en la dilatación del orificio prepucial para visualizar el glande, la liberación del epitelio prepucial del glande, la colocación del dispositivo de circuncisión (pinza de Gomco, Plastibell, o pinza de Mogen) para aumentar la hemostasia y la resección del prepucio. Para la analgesia, la lidocaína tópica al 4%, un bloqueo de los nervios dorsales del pene y un bloqueo anular

subcutáneo son opciones eficaces. Las cremas anestésicas tópicas pueden causar una incidencia mayor de irritación cutánea en los lactantes de bajo peso al nacer; por tanto, en este grupo deberían escogerse las técnicas de bloqueo de los nervios dorsales del pene. Por lo general, el bloqueo de los nervios dorsales del pene consiste en inyecciones de 0,4 ml de lidocaína al 1% *sin* adrenalina a ambos lados de la base del pene. El **bloqueo anular circunferencial** subcutáneo consiste en la inyección de 0,8 ml de lidocaína al 1% *sin* adrenalina en la base o la zona media del cuerpo del pene y puede proporcionar la analgesia más eficaz en comparación con otras técnicas. Las técnicas no farmacológicas, como la colocación en un entorno almohadillado y el uso de chupetes con sacarosa, son complementos útiles para mejorar el bienestar del niño durante el procedimiento, pero son insuficientes como únicos tratamientos para evitar el dolor durante y después del procedimiento.

Entre las contraindicaciones para este procedimiento, se incluyen los lactantes en estado crítico, los que presentan discrasias sanguíneas, los que tienen antecedentes familiares de trastornos hemorrágicos y los que presentan anomalías congénitas (p. ej., hipospadias), incurvación peneana congénita, o una piel deficiente en el cuerpo de pene (p. ej., fusión penoscrotal, pene enterrado congénito). Además, antes del procedimiento se debe comprobar que el recién nacido haya recibido vitamina K i.m. según la práctica estándar de los cuidados neonatales. En los lactantes prematuros, puede realizarse la circuncisión antes del alta.

Los beneficios preventivos sobre la salud de la circuncisión programada para los recién nacidos masculinos consisten en una reducción significativa del riesgo de infección del tracto urinario en el primer año de vida, de adquisición heterosexual del VIH y de transmisión de otras infecciones de transmisión sexual (virus del papiloma humano, virus herpes simple tipo 2 y sífilis), así como de cáncer de pene. Las complicaciones agudas de la circuncisión en Estados Unidos y en otros países de altos recursos son infrecuentes, incluyen la hemorragia (0,08-0,18%), la infección (0,06%) y la lesión del pene (0,04%). Las lesiones más catastróficas, como la amputación del glande o del pene, son excepcionales y solo se han publicado casos aislados. Las complicaciones más tardías pueden consistir en un exceso de piel residual (circuncisión incompleta), resección excesiva de piel, adherencias (puentes cutáneos naturales y vascularizados), estenosis del meato urinario, fimosis y quistes de inclusión epiteliales.

La evidencia actual indica que, aunque los beneficios para la salud superan a los riesgos de la circuncisión masculina, dichos beneficios no son lo bastante grandes para recomendar la circuncisión rutinaria en todos los recién nacidos masculinos. Por tanto, los médicos que aconsejan a las familias sobre esta decisión deberían explicar los posibles beneficios y riesgos potenciales de forma objetiva y asegurarse de que los progenitores comprenden que se trata de un procedimiento electivo. En última instancia, los progenitores deberían decidir si la circuncisión es lo mejor para su hijo, sopesando la información médica en el contexto de sus propias creencias y prácticas religiosas, éticas y culturales.

Con independencia de si el recién nacido se circuncia o no, se debería instruir a los progenitores sobre los cuidados del pene al alta de la hospitalización neonatal. El pene circuncidado debería lavarse suavemente a diario con jabón y agua. En la cicatrización normal, el glande puede tener un color crudo o amarillento durante 7-10 días. Se puede utilizar gasa con vaselina para cubrir el área y debería cambiarse después de cada micción y defecación hasta la cicatrización del glande.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 113.5 Vínculo entre el lactante y sus progenitores

Neera K. Goyal

Véase también el capítulo 21.

El desarrollo de los neonatos normales depende en parte de una serie de respuestas afectivas que se intercambian entre la madre y su recién nacido y que los unen psicológica y fisiológicamente. El apoyo emocional de una familia cariñosa facilita y refuerza este vínculo. El proceso de unión puede ser importante para que algunas madres proporcionen cuidados amorosos durante el periodo neonatal y durante toda la infancia. La fuerza de este vínculo es tan grande que da fuerzas a la madre y al padre para realizar sacrificios inusuales en el cuidado diario del lactante, para atenderle noche tras noche, para alimentarlo durante las 24 h del día, atenderle cuando llora, etc. Estos sacrificios continúan durante muchos años, ya que los progenitores dedican gran parte de su vida a sus hijos.

El vínculo se inicia antes del nacimiento con la planificación y confirmación del embarazo y con la aceptación del desarrollo del feto como individuo, empezando habitualmente por un hecho incomparable como es la sensación de los movimientos fetales. Después del parto, y durante las semanas siguientes, el contacto sensitivo (visual, auditivo, olfatorio) y físico entre la madre y el niño desencadena diversas interacciones mutuamente reconfortantes y placenteras, como cuando la madre toca las extremidades y la cara del niño con las yemas de sus dedos, lo toma en brazos o acaricia su espalda. El tacto con las mejillas del niño despierta una respuesta de giro hacia la cara de la madre o hacia el pecho, frotando el pezón con los labios y la lengua, lo que constituye un potente estímulo para la secreción de prolactina. El estado inicial de alerta tranquila del niño proporciona una buena oportunidad para el contacto ocular, que es muy importante para estimular los sentimientos amorosos y posesivos de muchos padres hacia sus hijos. El llanto del niño despierta una respuesta maternal de tocarle y de hablarle con una voz suave, tranquilizadora y de tono más alto.

El contacto inicial entre la madre y el niño debe establecerse en el partitorio, y durante las primeras horas deben proporcionarse oportunidades para ampliar este contacto íntimo y establecer la lactancia. Un vínculo materno-filial anormal o tardío debido a prematuridad, enfermedades maternas o del niño, malformaciones o estrés familiar, puede poner en peligro el desarrollo del niño y la capacidad de la madre para cuidarlo. Han de diseñarse políticas hospitalarias que estimulen este contacto materno-filial. Las habitaciones compartidas con espacio para la cuna, el cuidado por parte de los progenitores y el tratamiento centrado en la familia aumentan las oportunidades para mejorar la interacción entre los progenitores y el recién nacido.

## HABITACIONES COMPARTIDAS Y LACTANCIA MATERNA

En el capítulo 56 se aborda con detalle el tema de la lactancia materna y artificial.

Existen numerosas pruebas que demuestran los beneficios de la lactancia materna, tanto para el lactante como para la madre. Una práctica hospitalaria importante para fomentar una lactancia materna satisfactoria consiste en que el recién nacido y la madre comparten la misma habitación. Por tanto, debería fomentarse que los recién nacidos a término sanos permanezcan de forma continua en la habitación de la madre siempre que sea posible. Para reducir el riesgo de **síndrome de muerte súbita del lactante**, los recién nacidos deberían colocarse para dormir en decúbito supino en una cuna, preferiblemente de plástico transparente para permitir una visibilidad y cuidados fáciles. Todos los cuidados profesionales deberían administrarse al recién nacido en la cuna, incluida la exploración física, los cambios de ropa, la medición de la temperatura y otros procedimientos que, si se realizasen en otro lugar, supondrían que hubiese un punto común de contacto y, posiblemente, proporcionarían una vía de infección cruzada. La ropa del lactante y de la cama debe ser mínima, solo la suficiente que se requiera para la comodidad del lactante; la temperatura de la habitación debería mantenerse a alrededor de 22-26 °C.

Otras prácticas que estimulan una lactancia materna satisfactoria son la educación y el estímulo prenatal, el contacto materno-filial inmediato después del parto con succión, una alimentación a demanda, la inclusión de la pareja de la madre en la educación prenatal sobre la lactancia materna y el apoyo de mujeres experimentadas. Es razonable que el niño mame al menos 5 minutos de cada pecho, con lo que puede obtener la mayor parte del contenido existente a la vez que estimula el aumento de la secreción láctea. Más tarde puede ampliarse el tiempo de cada toma en función de la comodidad y el deseo de la madre y del hijo. Una madre confiada y relajada, apoyada por un entorno domiciliario y hospitalario estimulante, tiene muchas probabilidades de llevar a cabo una buena lactancia. La iniciativa Hospital Amigo de los Niños (Baby-Friendly Hospital Initiative) supone un esfuerzo global (apoyado por la OMS y el Fondo de la ONU para la Infancia [UNICEF]) para promover la lactancia materna, y recomienda diez pasos para que esta sea satisfactoria (**tabla 113.5**). Cuando estas prácticas se instauran de forma conjunta, pueden mejorar múltiples resultados, como el inicio de la lactancia, la duración de la lactancia materna exclusiva y la duración de la lactancia materna global. Sin embargo, En Estados Unidos, la amplia mayoría de los recién nacidos aún no nacen en hospitales Amigos de los Niños que hayan implementado los 10 pasos. Educar a las madres durante el embarazo y enseñárselas a realizar la lactancia materna son las estrategias más aplicadas, mientras que establecer unas políticas por escrito sobre la lactancia materna, la restricción del acceso a la leche artificial y establecer grupos de apoyo de la lactancia materna después del alta son de las más difíciles de implementar.

### Fármacos y lactancia materna

Lo ideal sería que los fármacos de cualquier tipo se evitasen en las mujeres lactantes, a menos que se prescriban para problemas médicos específicos.

**Tabla 113.5**

### Diez pasos para una lactancia materna exitosa

Las instituciones que ofrezcan servicios de maternidad y cuidados para el recién nacido deben cumplir lo siguiente:

1. Tener por escrito un protocolo de lactancia materna que sea comunicado, de manera rutinaria, al personal sanitario y los pacientes, cumplir con las restricciones de la OMS sobre comercialización de sustitutos de la leche materna y establecer una monitorización continua y sistemas de manejo de datos
2. Garantizar que el personal tiene conocimientos, competencia y habilidades suficientes para apoyar la lactancia materna
3. Comentar la importancia y el manejo de la lactancia materna con las mujeres embarazadas y sus familias
4. Facilitar el contacto piel con piel inmediato e ininterrumpido y ayudar a comenzar la lactancia materna lo antes posible tras el parto
5. Ayudar a que las madres inicien y mantengan la lactancia materna y a que resuelvan las dificultades habituales
6. No ofrecer a los neonatos alimentos sólidos ni líquidos distintos a la leche materna, a menos que sea por indicación médica.
7. Permitir que la madre y el recién nacido permanezcan juntos las 24 h (habitación compartida)
8. Ayudar a las madres a reconocer y responder a los indicios de que sus lactantes quieren mamar
9. Aconsejar a las madres sobre el uso y riesgos de los biberones, tetinas y chupetes
10. Coordinar el alta para garantizar un acceso oportuno a un apoyo y cuidados continuos

Adaptada de la guía: Protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services. Ginebra, 2017, Organización Mundial de la Salud.

A muchas madres se les aconseja que interrumpan la lactancia materna o que eviten tomar fármacos esenciales debido al miedo sobre los efectos adversos en los lactantes. Sin embargo, esta estrategia puede ser inadecuada en muchos casos, pues solo una pequeña proporción de fármacos están contraindicados durante la lactancia materna. Cuando se sopesan los riesgos y beneficios, los profesionales sanitarios deberían tener en cuenta los siguientes factores para comentarlos con la familia: necesidad materna de la medicación, posibles efectos sobre la lactancia, cantidad de excreción en la leche materna, cantidad de absorción oral por el lactante al tomar leche materna, posibles efectos adversos sobre el lactante, proporción de tomas que incluyen lactancia materna y edad del lactante. Aunque en las ediciones previas de este libro se trató de enumerar los fármacos con posibilidad de ser usados durante la lactancia y de describir su potencial de dañar al lactante, las revisiones de este texto ya no siguen el ritmo de la información rápidamente cambiante disponible en internet, los estudios publicados y las nuevas aprobaciones de fármacos. Para obtener una información actualizada sobre la concentración de fármacos en la leche materna y el suero del lactante, los posibles efectos adversos sobre la salud del lactante y las recomendaciones de posibles alternativas farmacológicas, se remite a los profesionales a LactMed (<http://toxnet.nlm.nih.gov>).

El consumo de drogas ilegales, así como el consumo o abuso de sustancias legales es frecuente en las mujeres estadounidenses en edad fértil. Más del 5% de las mujeres embarazadas refieren un consumo activo de drogas ilegales, más del 9% un consumo de alcohol y más del 15% refiere fumar cigarrillos. El consumo de varias drogas también es frecuente. En las madres que quieran recurrir a la lactancia materna y que tengan antecedentes actuales o previos de consumo de drogas ilegales o de consumo o abuso de drogas legales, los profesionales sanitarios deberían sopesar de forma cuidadosa y concienzuda los beneficios documentados de la leche y la lactancia maternas frente a los riesgos asociados con la sustancia a la que el lactante pueda estar expuesto durante la lactancia. La mayoría de las drogas ilegales se encuentran en la leche materna con grados variables de biodisponibilidad y la lactancia materna suele estar contraindicada (**tabla 113.6**). Sin embargo, se debería recomendar a las madres con trastornos por consumo de sustancias que recurran a la lactancia materna en las siguientes circunstancias: compromiso establecido con un tratamiento para el abuso de sustancias (p. ej., tratamiento de mantenimiento con metadona o buprenorfina) que incluya asesoramiento y apoyo social; abstención del consumo de la droga durante 90 días previos al parto, con negatividad de los análisis toxicológicos de la orina materna en el momento del parto, salvo para las sustancias prescritas, capacidad demostrada de mantener la sobriedad en un entorno ambulatorio, así como compromiso y cumplimiento con la asistencia.

**Tabla 113.6** Efectos adversos de diversos fármacos y drogas en los lactantes

CONTRAINDICADOS	
Anfetaminas	Aspirina (salicilatos)
Fármacos antineoplásicos	Atropina
Bromocriptina	Bloqueantes β-adrenérgicos
Cloranfenicol	Benzodiazepinas
Clozapina	Píldoras anticonceptivas
Cocaína	Bromuros
Ciclofosfamida	Cáscara sagrada
Doxorubicina	Codeína
Éxtasis (MDMA)	Dicumarol
Ergotamínicos	Dihidrotaquistolerol
Sales de oro	Domperidona
Heroína	Estrógenos
Inmunosupresores	Hidrocodona
Metanfetamina	Litio
Fenciclidina (PCP)	Marihuana
Radiofármacos	Metoclopramida
Tiouracilo	Meperidina
	Oxicodona
	Fenobarbital*
	Primidona
	Reserpina
	Salicilazosulfapiridina (sulfasalazina)

\*Vigilar la aparición de sedación.

**Tabla 113.7** Resumen de microorganismos infecciosos detectados en la leche materna y enfermedades del recién nacido

MICROORGANISMO INFECCIOSO	¿SE DETECTA EN LA LECHE MATERNA?	¿HAY ALGÚN CASO DESCrito DE ENFERMEDAD EN EL NEONATO POR LACTANCIA MATERNA?	¿ES LA INFECCIÓN MATERNA UNA CONTRAINDICACIÓN PARA LA LACTANCIA?
<b>BACTERIAS</b>			
Mastitis/ <i>Staphylococcus aureus</i>	Sí	No	No, a menos que haya un absceso mamario presente
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> : Enfermedad activa	Sí	No	Sí, por diseminación aérea o mastitis tuberculosa
Resultado positivo de la prueba cutánea con derivado proteico purificado, resultados negativos en la radiografía de tórax	No	No	No
<i>Escherichia coli</i> , otros bacilos gramnegativos	Sí, almacenada	Sí, almacenada	—
Estreptococos del grupo B	Sí	Sí	No*
<i>Listeria monocytogenes</i>	Sí	Sí	No*
<i>Coxiella burnetii</i>	Sí	Sí	No*
Sífilis	No	No	No†
<b>VIRUS</b>			
VIH	Sí	Sí	Sí, países desarrollados
Citomegalovirus: Lactante a término	Sí	Sí	No
Lactante prematuro	Sí	Sí	Evaluar individualmente
Virus de la hepatitis B	Sí, antígeno de superficie	No	No, países desarrollados‡
Virus de la hepatitis C	Sí	No	No§
Virus de la hepatitis E	Sí	No	No
Virus linfotrópico T humano (HTLV)-1	Sí	Sí	Sí, países desarrollados
HTLV-2	Sí	Incierto	Sí, países desarrollados
Virus herpes simple	Sí	Sí	No, a menos que haya vesículas presentes en las mamas
Rubéola			
Tipo salvaje	Sí	Sí, infrecuente	No
Vacunación	Sí	No	No
Virus varicela-zóster	Sí	No	No, cubriendo las lesiones activas¶
Virus de Epstein-Barr	Sí	No	No
Virus herpes humano (VHH)-6	No	No	No
VHH-7	Sí	No	No
Virus del Nilo occidental	Possible	Possible	Desconocido
Virus Zika	Sí	No	No
<b>PARÁSITOS</b>			
<i>Toxoplasma gondii</i>	Sí	Sí, un caso	No

\*Siempre que la madre y el niño tomen los antibióticos adecuados.

†Tratar a la madre y al niño en caso de enfermedad activa.

‡Vacunación e inmunoglobulina al nacer.

§Siempre y cuando la madre sea seronegativa para el VIH. Debe advertirse a las madres que existe un riesgo teórico de transmisión del virus de la hepatitis C a través de la leche materna, aunque no se haya demostrado.

¶Tratar adecuadamente la varicela o administrar la profilaxis al recién nacido.

Adaptada de Jones CA: Maternal transmission of infectious pathogens in breast milk. Paediatr Child Health 37:576-582, 2001.

**Contraindicaciones para la lactancia materna**

Las contraindicaciones médicas a la lactancia materna en EE.UU. son la galactosemia, la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce y la fenilcetonuria. Entre las enfermedades maternas que contraindican la lactancia están la infección por el virus linfotrópico T humano tipos 1 y 2, la tuberculosis activa (hasta que reciban tratamiento apropiado durante 2 semanas o más y no se consideren contagiosos), la infección de la mama por virus del herpes, el consumo o la dependencia de ciertas drogas ilegales, así como el tratamiento materno con algunos compuestos radiactivos ([tabla 113.7](#)). Debido a que en Estados Unidos se dispone de agua potable y de leche artificial asequible, se recomienda que las madres infectadas por el VIH no den lactancia materna a sus hijos con independencia de la carga viral y del tratamiento antirretroviral materno. Sin embargo, en los países con recursos limitados, donde la diarrea y la neumonía son causas significativas de mortalidad infantil, la lactancia materna puede no estar contraindicada en las madres VIH-positivas que reciben tratamiento antirretroviral. La leche humana donada, y en particular la adquirida en línea, puede estar contaminada por potenciales patógenos. Esta contaminación preocupa mucho menos en el caso de la leche humana pasterizada obtenida a partir de bancos de leche.

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

## Capítulo 114

# Embarazos de alto riesgo

Kristen R. Suhrie y Sammy M. Tabbah

La asistencia de los embarazos de alto riesgo debería coordinarse con un especialista en medicina maternofetal experimentado.

Por lo general, los embarazos de alto riesgo son aquellos que aumentan las probabilidades de complicaciones maternas, aborto, muerte fetal, parto prematuro, crecimiento intrauterino retardado (CIR), dificultad en la transición cardiopulmonar o metabólica al nacer, enfermedad fetal o neonatal, malformaciones congénitas, discapacidad intelectual y otras minusvalías (tabla 114.1). No existe una definición exhaustiva aceptada de lo que constituye un *embarazo de alto riesgo*, por lo que no pueden ofrecerse unos datos epidemiológicos específicos de incidencia/prevalencia. Algunos factores, como la ingestión de un fármaco teratogénico en el primer trimestre, presentan una relación causal con el riesgo, mientras que otros, como el polihidramnios, son asociaciones que ponen sobre aviso al clínico para determinar la etiología y evitar los riesgos inherentes relacionados con un exceso de líquido amniótico. Aunque la valoración del riesgo anteparto es importante para reducir la morbilidad perinatal, algunos embarazos se hacen de riesgo solo durante la dilatación y el expulsivo; por tanto, es esencial la vigilancia cuidadosa durante todo el parto.

Es importante identificar los embarazos de alto riesgo, no solo porque constituye el primer paso para la prevención, sino también porque, si el médico conoce la situación específica en una etapa precoz del embarazo, puede adoptar medidas cruciales que permitan disminuir los riesgos para el feto y el neonato.

### FACTORES GENÉTICOS

Las anomalías cromosómicas, las malformaciones congénitas, los errores congénitos del metabolismo, el retraso cognitivo o cualquier enfermedad familiar en parientes consanguíneos aumentan el riesgo de que el recién nacido presente el mismo cuadro. Se debe interrogar de forma específica sobre cualquier enfermedad que afecte a uno o varios parientes consanguíneos, ya que muchos padres solo reconocen las manifestaciones clínicas obvias de las enfermedades genéticas. Se debe mantener un alto índice de sospecha ante la posibilidad de trastornos autosómicos recesivos en la descendencia de parejas que tengan un parentesco estrecho (es decir, consanguinidad).

### FACTORES MATERNOS

Los hijos de madres que han recibido una atención prenatal correcta y que tienen 20-30 años son los que presentan la mortalidad neonatal más baja. Los embarazos de las adolescentes y los de las mujeres mayores de 40 años, sobre todo si son primíparas, llevan un riesgo mayor de CIR, sufrimiento fetal, preeclampsia y muerte intrauterina. La edad avanzada de la madre aumenta el riesgo de malformaciones fetales cromosómicas y no cromosómicas (fig. 114.1).

Las enfermedades maternas (tabla 114.2), los embarazos múltiples (sobre todo los de gemelos monocoríónicos), las infecciones (tabla 114.3) y algunos fármacos (v. cap. 115.4) aumentan los riesgos para el feto. El uso de técnicas de reproducción asistida (p. ej., estimulación de la ovulación, fecundación in vitro, inyección intracitoplasmática de espermatozoide) incrementa el riesgo de prematuridad, mortalidad perinatal, morbilidad del recién nacido, nacimientos de bajo y muy bajo peso, trastornos por impronta y parálisis cerebral. Estos riesgos se deben en su mayor parte al aumento de *gestaciones múltiples* con dichas tecnologías y a la asociación con la *prematuridad*. Los riesgos de *malformaciones congénitas* también están aumentados con las técnicas de reproducción asistida, en parte por los efectos epigenéticos sobre la expresión génica.

Los **partos prematuros** son frecuentes en los embarazos de alto riesgo (v. cap. 117). Entre los factores que se asocian a la prematuridad (v. tabla 114.1) se incluyen los embarazos múltiples, así como los marcadores biológicos, como el acortamiento del cuello uterino, la infección genital, la presencia de fibronectina fetal en las secreciones cervicovaginales, la  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) sérica y la rotura prematura de membranas (RPM). Esta última se produce en el 3% de todos los embarazos en Estados Unidos y es una de las primeras causas identificables de prematuridad.

La presencia de **polihidramnios** o de **oligohidramnios** indica que el embarazo es de alto riesgo. El volumen de líquido amniótico es variable durante el embarazo y aumenta de forma progresiva desde la semana 10.<sup>a</sup>

Tabla 114.1

Factores asociados a embarazo de alto riesgo

#### ECONÓMICOS

Pobreza  
Desempleo  
Carencia de seguro de enfermedad, seguro sanitario insuficiente  
Dificultad de acceso a la atención prenatal

#### CULTURALES Y DE COMPORTAMIENTO

Escaso nivel educativo  
Actitudes inadecuadas hacia la atención sanitaria  
Asistencia prenatal inadecuada o ausente  
Tabaquismo, alcohol, drogadicción  
Edad inferior a 20 años o superior a 40  
Madre soltera  
Intervalo breve entre embarazos (<18 meses)  
Carencia de grupo de apoyo (esposo, familia, religión)  
Estrés (físico, psicológico)  
Raza negra (las tasas de nacimiento prematuro son un 48% superiores a las de otras mujeres)

#### BIOLÓGICOS Y GENÉTICOS

Hijos previos prematuros o con bajo peso al nacer  
Peso bajo para la talla  
Escasa ganancia de peso durante el embarazo  
Talla baja  
Nutrición insuficiente  
Consanguinidad  
Efectos intergeneracionales  
Bajo peso de la madre al nacer  
Obesidad materna  
Enfermedades hereditarias (errores congénitos del metabolismo)

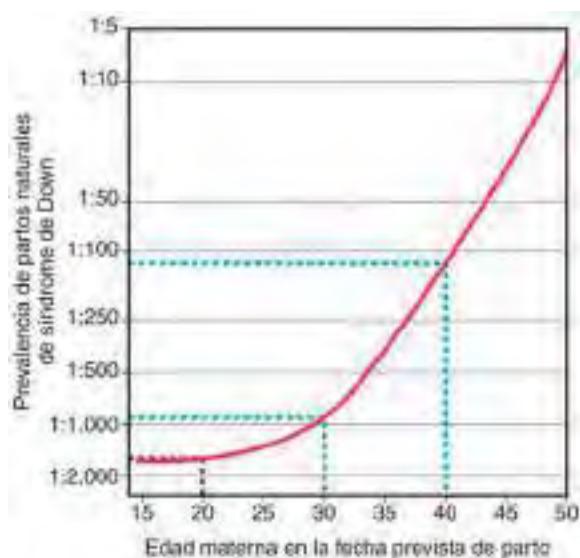
#### REPRODUCTIVOS

Cesárea anterior  
Infertilidad previa  
Concepción mediante técnicas de reproducción asistida  
Gestación prolongada (>40 semanas)  
Trabajo de parto prolongado  
Hijo anterior con parálisis cerebral, discapacidad intelectual, traumatismo obstétrico o malformación congénita  
Presentación anómala (nalgas)  
Gestaciones múltiples  
Rotura prematura de membranas  
Infecciones (sistémicas, amnióticas, extraamnióticas, del cuello uterino)  
Preeclampsia o eclampsia  
Metrorragia (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa)  
Paridad (0 o más de 5 partos previos)  
Alteraciones del útero o del cuello uterino  
Enfermedades fetales  
Crecimiento fetal anómalo  
Trabajo de parto prematuro idiopático  
Prematuridad iatrogénica  
Valores séricos de  $\alpha$ -fetoproteína materna altos o bajos

#### MÉDICOS

Diabetes mellitus  
Hipertensión  
Cardiopatía congénita  
Enfermedad autoinmune  
Drepanocitosis  
Cirugía/traumatismo intercurrente  
Infección de transmisión sexual  
Estados de hipercoagulabilidad de la madre  
Exposición a fármacos  
Infección TORCH (toxoplasmosis, otros, rubéola, citomegalovirus, herpes simple)

hasta la 30.<sup>a</sup> de gestación. En promedio, el volumen suele ser menor de 10 ml a las 8 semanas y aumenta a 630 ml y 770 ml a las 22 y 28 semanas, respectivamente. Después de las 30 semanas, el ritmo de aumento se frena y el volumen se mantiene bastante constante hasta las 36-38 semanas de gestación, tras lo que se produce una disminución progresiva, con un volumen de 515 ml en promedio a las 41 semanas de gestación. El polihidramnios complica el 1-3% de los embarazos y el oligohidramnios el 1-5%; aunque la verdadera



**Fig. 114.1** Prevalencia de parto natural de síndrome de Down en función de la edad de la madre. (De Wald NJ, Leck I: Antenatal and neonatal screening, ed 2, Oxford, 2000, Oxford University Press.)

incidencia de trastornos del líquido amniótico no puede determinarse por la falta de un diagnóstico uniforme. Los criterios ecográficos para estos diagnósticos se basan en el *índice del líquido amniótico* (ILA), o en la *máxima columna vertical* (MCV). El ILA se calcula midiendo la dimensión vertical de las columnas de líquido amniótico en cuatro cuadrantes y proporcionando la suma de estos valores. Un índice >24 cm sugiere polihidramnios y uno <5 cm, oligohidramnios. El método de la MCV describe la columna de líquido más profunda identificada. Un valor de 2-8 cm se considera normal.

El polihidramnios se asocia a parto prematuro, desprendimiento prematuro de placenta, diabetes materna, múltiples malformaciones congénitas, aneuploidía, alteraciones neuromusculares fetales u obstrucción del tracto gastrointestinal que afecta a la reabsorción del líquido amniótico deglutido normalmente por el feto (tabla 114.4). El aumento de la diuresis fetal, como en el síndrome nefrótico, o la formación de edema, como en la anasarca fetal, también se relacionan con el exceso de líquido amniótico. La ecografía demuestra una mayor cantidad de líquido alrededor del feto y permite detectar malformaciones fetales, anasarca, derrames pleurales o ascitis. El polihidramnios **idiopático** es la causa más frecuente y afecta a alrededor del 40% de los pacientes. Alrededor del 25% de estos casos presentarán alguna anomalía en el periodo posnatal. Por lo demás, alrededor del 33% de los casos detectados en la etapa prenatal tienen una anomalía asociada, y el 25% se relacionan con la diabetes materna. El polihidramnios grave y sintomático puede tratarse con repetidas amniocentesis de evacuación. El tratamiento está indicado en caso de dificultad respiratoria aguda materna, amenaza de parto prematuro o para dar tiempo a la administración de corticoides para facilitar la maduración pulmonar fetal.

**Tabla 114.2** Enfermedades maternas que afectan al feto o al recién nacido

ENFERMEDAD	EFFECTO(S)	MECANISMO(S)
Autoanticuerpos contra los receptores del folato	Defectos del tubo neural	Bloqueo de la captación celular de folato
Bocio endémico	Hipotiroidismo	Déficit de yodo
Cardiopatía cianótica	CIR	Aporte de oxígeno fetal bajo
Colestasis	Parto prematuro, muerte fetal intrauterina	Desconocido, posiblemente arritmia fetal inducida por ácidos biliares
Diabetes mellitus:		
Grave	Restricción del crecimiento	Vasculopatías, insuficiencia placentaria
Leve	PEEG, hipoglucemias	Hiperglucemias fetales: produce hiperinsulinemia; la insulina promueve el crecimiento
Distrofia miotónica	Distrofia miotónica neonatal, contracturas congénitas, insuficiencia respiratoria	Anticipación genética
Drepanocitosis	Parto prematuro, CIR, mortinato	Insuficiencia placentaria por drepanocitosis materna, que produce hipoxia fetal
Drogadicción	CIR, síndrome de abstinencia neonatal	Efecto directo de la droga más nutrición deficiente
Encefalitis por anticuerpos NMDAR	Displasia cortical	Anticuerpos transplacentarios
Enfermedad de Graves	Tirotoxicosis neonatal transitoria	Paso transplacentario de anticuerpo IgG estimulante del tiroides
Fenilcetonuria	Microcefalia, retraso	Valores elevados de fenilalanina fetal
Herpes gestacional (no infeccioso)	Exantema ampolloso, muerte fetal intrauterina	Autoanticuerpo similar al del pénfigo ampolloso
Hiperparatiroidismo	Hipocalcemia neonatal	El calcio materno pasa al feto y suprime la glándula paratiroides fetal
Hipertensión	CIR, muerte fetal intrauterina	Insuficiencia placentaria, hipoxia fetal
Lupus eritematoso sistémico	Bloqueo cardiaco congénito, exantema, anemia, trombocitopenia, neutropenia	Anticuerpos dirigidos contra el corazón fetal, eritrocitos y leucocitos, y plaquetas
Melanoma maligno	Tumor fetal o de la placenta	Metástasis placentaria
Miastenia grave	Miastenia neonatal transitoria	El anticuerpo IgG contra el receptor de la acetilcolina atraviesa la placenta
Neoplasia del cuello uterino	Rotura prematura de membranas, parto prematuro	Asociado a resección electroquirúrgica con asa o a conización
Neutropenia o trombocitopenia isoimmunitarias	Neutropenia o trombocitopenia	Los anticuerpos específicos contra los neutrófilos o las plaquetas del recién nacido cruzan la placenta cuando la madre está sensibilizada
Nutrición insuficiente	CIR, resistencia a la insulina en la edad adulta	Reducción de los nutrientes del feto, programación nutricional
Obesidad	PEEG o CIR, hipoglucemias	Desconocido, similitudes con la diabetes
Preeclampsia, eclampsia	CIR, trombocitopenia, neutropenia, muerte fetal	Insuficiencia uteroplacentaria, hipoxia fetal, vasoconstricción

**Tabla 114.2** Enfermedades maternas que afectan al feto o al recién nacido (cont.)

ENFERMEDAD	EFFECTO(S)	MECANISMO(S)
Púrpura trombocitopénica idiopática	Trombocitopenia	Paso a través de la placenta de anticuerpos plaquetarios maternos inespecíficos
Sensibilización Rh o de otros grupos sanguíneos	Anemia fetal, hipoalbuminemia, anasarca, ictericia neonatal	La IgG atraviesa la placenta y se dirige contra las células fetales con antígenos
Técnicas de reproducción asistida	Síndromes de Beckwith-Wiedemann, Silver-Russel y Angelman	Trastornos de la impronta
Trasplante renal	CIR	Insuficiencia uteroplacentaria

CIR, crecimiento intrauterino retardado; IgG, inmunoglobulina G; NMDAR, anticuerpo contra el receptor de N-metil-d-aspartato; PEEG, peso elevado para la edad gestacional.

**Tabla 114.3** Infecciones maternas que afectan al feto o al recién nacido

INFECCIÓN	MODO(S) DE TRANSMISIÓN	CONSECUENCIAS NEONATALES
<b>BACTERIAS</b>		
Estreptococo del grupo B	Cervical ascendente	Sepsis, neumonía
<i>Escherichia coli</i>	Cervical ascendente	Sepsis, neumonía
<i>Listeria monocytogenes</i>	Transplacentario	Sepsis, neumonía
<i>Mycoplasma hominis</i>	Cervical ascendente	Neumonía
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Canal del parto	Conjuntivitis, neumonía
Sífilis	Transplacentario, canal del parto	Sífilis congénita
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Canal del parto	Oftalmia (conjuntivitis), sepsis, meningitis
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Transplacentario	Prematuridad, muerte fetal, tuberculosis congénita
<b>VIRUS</b>		
Rubeola	Transplacentario	Rubeola congénita
Citomegalovirus	Transplacentario, leche materna (rara)	Citomegalovirus congénito o asintomático
VIH	Transplacentario, canal del parto, leche materna	Síndrome de inmunodeficiencia congénita o adquirida
Hepatitis B	Canal del parto, transplacentario, leche materna	Hepatitis neonatal, estado de portador crónico del antígeno de superficie de la hepatitis B
Hepatitis C	Transplacentario y canal del parto	Raramente hepatitis neonatal, estado de portador crónico posible ~5%
Herpes simple tipo 2 o 1	Exposición intraparto	Virus herpes simple neonatal
Varicela-zóster	Transplacentario: Precoz Tardío	Encefalitis neonatal, viremia diseminada o infección cutánea
Parvovirus	Transplacentario	Anomalías congénitas
Coxsackie B	Fecal-oral	Varicela neonatal
Sarampión	Transplacentario	Anemia fetal, anasarca
Del Niño occidental	Transplacentario (raro)	Miocarditis, meningitis, hepatitis
Zika	Possible perinatal Transplacentario	Aborto, sarampión fetal Inciso, posible exantema, encefalitis
Chikungunya	Transplacentario (raro), perinatal	Microcefalia congénita, calcificaciones intracraneales, anomalías cerebrales, lesiones retinianas
Dengue	Transplacentario, perinatal	Encefalitis neonatal Síntomas similares a sepsis neonatal
<b>PARÁSITOS</b>		
Toxoplasmosis	Transplacentario	Toxoplasmosis congénita
Paludismo	Transplacentario	Aborto, prematuridad, crecimiento intrauterino retardado
<b>HONGOS</b>		
<i>Candida</i>	Cervical, ascendente	Sepsis, neumonía, exantema

El **oligohidramnios** se asocia a malformaciones congénitas, CIR, malformaciones renales, vesicales o uretrales graves, y a fármacos que interfieren en la diuresis fetal (v. tabla 114.4). El oligohidramnios se hace más evidente a partir de las 16-20 semanas de gestación, cuando la orina fetal se convierte en la principal fuente de líquido amniótico. La RPM es una causa frecuente de oligohidramnios y debe descartarse si este está presente, sobre todo si se ha visto en la ecografía fetal una vejiga y unos riñones de tamaño normal. El oligohidramnios provoca deformaciones fetales por compresión, como sufrimiento fetal/mortinato por compresión del cordón umbilical, pie equinovaro, manos en forma de pala y aplanamiento del puente nasal. La complicación más grave del oligohidramnios crónico es la **hipoplasia pulmonar**, sobre todo si está presente durante la etapa canicular de desarrollo del pulmón fetal, que se produce entre las 16 y las 24 semanas de gestación. El riesgo de compresión del cordón umbilical durante el trabajo de parto y el periodo expulsivo es mayor en los embarazos complicados con oligohidramnios y puede aminorarse mediante la infusión de suero salino en el líquido amniótico a través de un catéter de presión intrauterina trans-

cervical, que ha demostrado reducir la necesidad de cesárea y mejora las puntuaciones del índice Apgar.

Una gestación debería considerarse de alto riesgo cuando el útero es demasiado grande o excesivamente pequeño. Un útero grande para la fase del embarazo calculada hace pensar en la existencia de un embarazo múltiple, polihidramnios o un feto excesivamente grande. Un útero de un tamaño inapropiadamente pequeño sugiere oligohidramnios o un crecimiento fetal escaso.

El **modo del parto** se ve influido por una interrelación compleja entre factores maternofetales. El parto vaginal espontáneo siempre es la opción preferida cuando no hay contraindicaciones. El parto vaginal instrumental con ventosa o fórceps es una alternativa segura a la cesárea en pacientes seleccionadas de forma adecuada. La tasa absoluta de lesiones neonatales significativas por estos procedimientos es baja, con cifras de 1/650-850 para la **hemorragia intracraneal** y de 1/220-385 para las **complicaciones neurológicas**. En algunas de estas lesiones es más probable que la lesión esté asociada más con la *indicación* para el parto vaginal instrumental que con el propio procedimiento y tal vez no se hubiese evitado con una cesárea.

La **cesárea** está indicada para una gran variedad de circunstancias. Los lactantes nacidos por cesárea presentan problemas que suelen estar relacionados con la circunstancia obstétrica desfavorable que hizo necesaria la intervención. En los embarazos normales a término, en ausencia de signos de sufrimiento fetal, el parto por cesárea tiene mayor riesgo que el vaginal. Incluso cuando se tienen en cuenta la edad gestacional, las malformaciones, el peso al nacer y las gestaciones múltiples, los lactantes nacidos a partir de las 34 semanas de gestación por cesárea programada tienen el doble de mortalidad que los nacidos por parto vaginal programado, aunque al final se requiriese una cesárea. También son 1,4 veces más propensos a requerir su ingreso en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y 1,8 veces más propensos a requerir soporte respiratorio durante más de 30 minutos después del parto. Los lactantes nacidos por cesárea también tienen un riesgo mayor de **hipertensión pulmonar persistente del recién nacido**. Una cesárea programada debería diferirse hasta las 39 semanas de gestación como mínimo, suponiendo que no hay una indicación para el parto antes.

La anestesia obstétrica es un componente vital de la asistencia en la sala de dilatación y el parto. La forma más frecuente de anestesia en esta población de pacientes es *regional* (es decir, epidural o raquídea). Desde el punto de vista fetal/neonatal, la complicación más importante que se observa con este procedimiento es la hipotensión materna aguda, que puede alterar de forma significativa la perfusión uteroplacentaria. Las anomalías de la frecuencia cardíaca fetal son frecuentes en esta circunstancia y en raras ocasiones requieren una cesárea urgente si no responden a las medidas estándares de reanimación intrauterina. La *analgesia con opioides* se utiliza

en ocasiones en las mujeres que no son candidatas para la anestesia regional. Es mejor evitar esta forma de analgesia a medida que se acerca el parto, para minimizar el riesgo de depresión neonatal. Con este fin, cuando el uso de opioides es necesario, es mejor prescribir regímenes que tengan una semivida muy corta. Es esencial que el equipo pediátrico esté presente en el parto de las mujeres que reciban analgesia con opioides. Además, se debe alertar a los pediatras del tipo específico de opioide utilizado, porque todos estos fármacos cruzan la placenta y tienen una farmacocinética neonatal variable. Algunos de los regímenes habituales que se utilizan y su respectiva semivida neonatal se enumeran en el boletín de práctica sobre anestesia obstétrica del American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) que se cita en la bibliografía.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

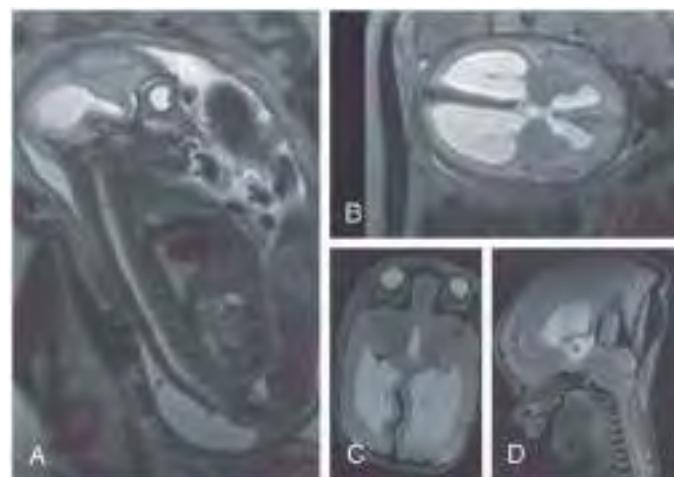
## Capítulo 115

### El feto

Kristen R. Suhrie y Sammy M. Tabbah

Los objetivos principales de la medicina fetal son: 1) la valoración del crecimiento y la madurez fetales, 2) la evaluación del bienestar o del sufrimiento del feto, 3) la valoración de los efectos de las enfermedades maternas sobre el feto, 4) la evaluación de los efectos de los fármacos administrados a la madre sobre el feto y 5) la identificación y, cuando es posible, el tratamiento de las enfermedades y anomalías fetales.

Una de las herramientas más importantes de las que se utilizan para evaluar el bienestar fetal es la ecografía (ECO), que es segura y razonablemente precisa. Entre las indicaciones de la ECO prenatal están el cálculo de la edad gestacional (fechas inciertas, discordancia entre el tamaño del útero y las fechas o sospecha de retraso del crecimiento), la determinación del volumen de líquido amniótico, el cálculo del peso y del crecimiento fetales, la localización de la placenta y el número y la posición de los fetos, y la detección de malformaciones congénitas. La RM fetal es un método de imagen más avanzado que se considera seguro para el feto y el recién nacido. Se utiliza para el diagnóstico más avanzado y la planificación del tratamiento ([fig. 115.1](#)).



**Fig. 115.1** RM de patología fetal. **A**, Feto con un mielomeningocele a las 30 semanas de gestación. **B**, Ventriculomegalia en el mismo feto de **A**. **C**, La RM también se puede utilizar para el estudio post mortem, en este caso, en un feto de 33 semanas, que muestra ventriculomegalia con focos heterotópicos en las paredes ventriculares. **D**, Malformación de Chiari II del tronco del encéfalo. (Por cortesía de Filip Claus, Aalst, Belgium.)

**Tabla 114.4** Enfermedades asociadas a trastornos del volumen del líquido amniótico

OLIGOHIDRAMNIOS
Perdidas de líquido amniótico/rotura de membranas
Crecimiento intrauterino retardado
Malformaciones fetales (sobre todo anomalías GU)
Transfusión entre gemelos (donante)
Síndrome de acinesia fetal
Síndrome de abdomen en ciruela pasa
Hipoplasia pulmonar
Amnios nudoso
Indometacina
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina
POLIHIDRAMNIOS
Malformaciones congénitas
Malformaciones del SNC
Fístula traqueoesofágica
Atresia intestinal
Espina bífida
Labio leporino o paladar hendido
Malformación adenomatoido quística del pulmón
Hernia diafragmática
Síndromes
Acondroplasia
Klippel-Feil
Trisomía 18
Trisomía 21
TORCH*
Anasarca fetal
Múltiples anomalías congénitas
Bartter
Otros
Diabetes mellitus
Transfusión entre gemelos (receptor)
Anemia fetal
Insuficiencia cardiaca fetal
Enfermedad renal poliúrica (síndrome nefrótico congénito)
Enfermedades neuromusculares
Anasarca de origen no inmune
Quilotórax
Teratoma
Idiopático

\*Toxoplasmosis, otros, rubéola, citomegalovirus, herpes simple. GU, genitourinario; SNC, sistema nervioso central.

## 115.1 Crecimiento y madurez fetales

Kristen R. Suhrie y Sammy M. Tabbah

El **crecimiento fetal** se puede evaluar mediante ECO ya a las 6-8 semanas de gestación por la medición de la longitud craneocaudal. La edad gestacional se puede determinar con precisión durante la primera mitad de la gestación; sin embargo, la evaluación en el primer trimestre mediante la medición de la longitud craneocaudal es el método más eficaz para determinar la edad gestacional. En el segundo trimestre y posteriormente se utiliza una combinación de parámetros biométricos (diámetro biparietal, perímetro cefálico y abdominal, longitud de la diáfisis femoral) para evaluar la edad gestacional y el crecimiento (fig. 115.2). Si se realiza una única exploración ecográfica, la mayor parte de la información se obtiene cuando la ecografía se hace entre las semanas 18 y 20, ya que se puede valorar tanto la edad gestacional como la anatomía fetal. Las ecografías seriadas se realizan en presencia de factores de riesgo de **crecimiento intrauterino retardado (CIR)**. Se han identificado dos patrones de CIR: CIR simétrico, que suele estar presente en una etapa precoz del embarazo, y CIR asimétrico, que suele producirse más adelante en la gestación. La definición más aceptada de CIR en Estados Unidos es un **peso fetal estimado (PFE)** menor que el percentil 10 (fig. 115.3). Algunos aspectos del crecimiento y del desarrollo fetales humanos se resumen en el capítulo 20.

La **madurez y la determinación de la edad fetales** suelen evaluarse por la fecha de la última regla (FUR), la edad gestacional derivada de las técnicas de reproducción asistida (TRA) o las evaluaciones ecográficas. La determinación de la edad fetal mediante la FUR supone que se recuerda con precisión el primer día de la FUR, un ciclo menstrual de 28 días de duración y una ovulación que tuvo lugar el 14.º día del ciclo, lo que situaría la **fecha prevista de parto (FPP)** 280 días tras la FUR. Las imprecisiones de cualquiera de estos parámetros pueden dar lugar a una asignación incorrecta de la edad gestacional si se utiliza la FUR para la determinación de la edad fetal. La determinación de la edad fetal mediante las TRA es el método más preciso para asignar la edad gestacional. En este caso, la FPP se asigna 266 días después de la concepción (cuando el óvulo es fecundado por el espermatozoide). Cuando se utiliza la ECO para la determinación de la edad fetal, la evaluación

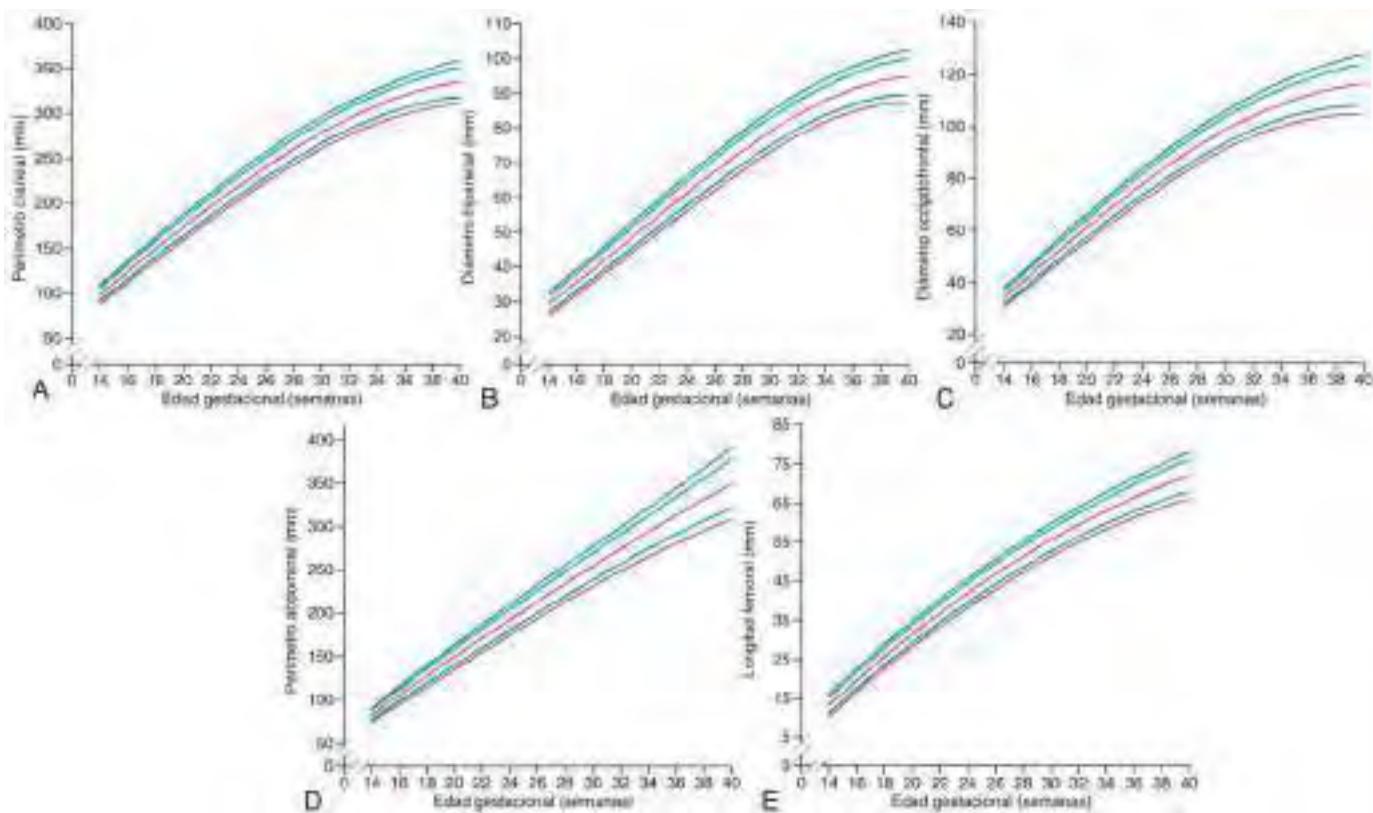
más precisa de la edad gestacional se obtiene mediante la medición con ECO en el primer trimestre ( $\leq 13\frac{6}{7}$  semanas) de la longitud craneocaudal, que tiene una precisión de 5-7 días. En cambio, la determinación de la edad fetal con ECO en el segundo trimestre tiene una precisión de 10-14 días y en el tercero, de tan solo 21-30 días. La determinación de la edad fetal en un embarazo es crucial para decidir cuándo debería tener lugar el parto si el crecimiento es apropiado durante la gestación, y cuándo deberían realizarse pruebas e intervenciones. Se debería utilizar la determinación de la edad gestacional más precoz durante todo el embarazo, a menos que las metodologías empleadas más adelante en la gestación sean significativamente diferentes.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

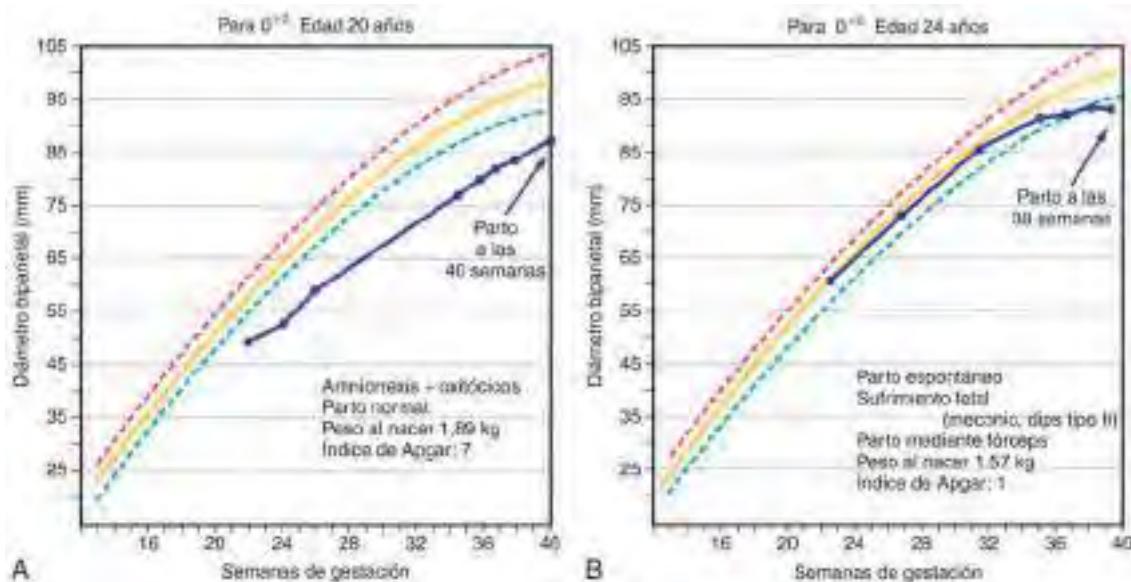
## 115.2 Sufrimiento fetal

Kristen R. Suhrie y Sammy M. Tabbah

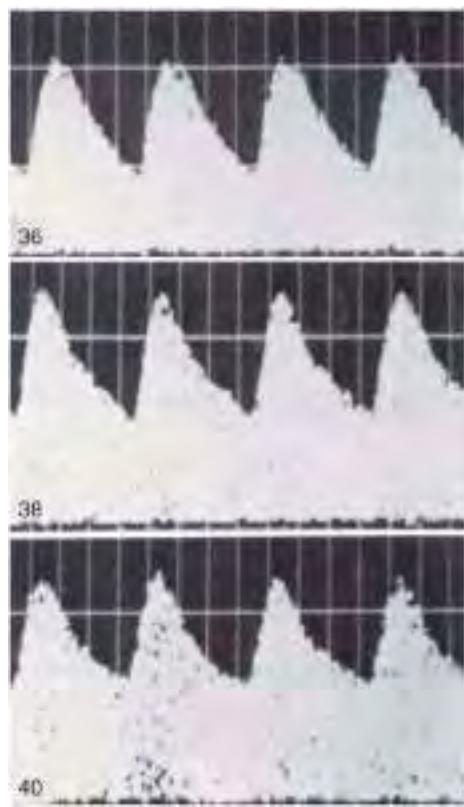
El feto puede verse comprometido durante el periodo previo al parto o durante el propio parto. Puede ser asintomático en el periodo prenatal, pero suele sospecharse porque la madre percibe una disminución de los movimientos fetales. La **vigilancia fetal antes del parto** está justificada en todas las mujeres que tengan mayor riesgo de muerte fetal, como aquellas con antecedentes de fetos muertos, crecimiento intrauterino retardado (CIR), oligohidramnios o polihidramnios, embarazo múltiple, sensibilización Rh, trastornos hipertensivos, diabetes mellitus u otras enfermedades maternas crónicas, disminución de los movimientos fetales, parto prematuro, rotura prematura de membranas (RPM) y embarazo postérmino. La causa más frecuente de sufrimiento fetal prenatal es la insuficiencia uteroplacentaria, la cual puede manifestarse clínicamente por CIR, hipoxia fetal, aumento de la resistencia vascular en los vasos sanguíneos del feto (figs. 115.4 y 115.5) y, en los casos graves, por una acidosis mixta metabólica (láctica) y respiratoria. El objetivo de la vigilancia fetal prenatal es identificar al feto con riesgo de muerte intrauterina, de modo que se puedan aplicar las intervenciones apro-



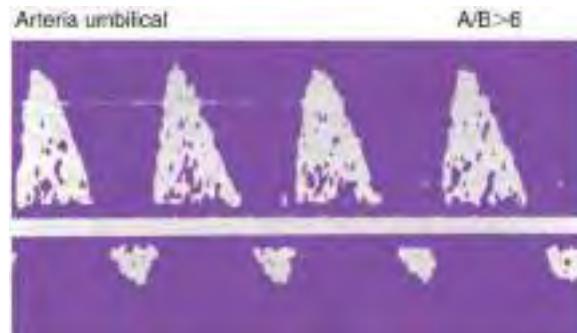
**Fig. 115.2** Mediciones fetales: Curvas suavizadas de los percentiles 3, 10, 50, 90 y 100. **A**, Perímetro cefálico fetal; **B**, diámetro biparietal fetal; **C**, diámetro occipitofrontal fetal; **D**, perímetro abdominal fetal, y **E**, longitud femoral fetal medida mediante ecografía según la edad gestacional. (De Papageorgiou AT, Ohyma EO, Altman DG, et al: International standards for fetal growth based on serial US measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project, Lancet 384:869-878, 2014, Fig 3.)



**Fig. 115.3** A, Ejemplo de un patrón de retraso del crecimiento de «perfil bajo» en un embarazo y parto sin complicaciones. El niño lloró al minuto y no presentó hipoglucemia. El peso en el nacimiento estaba por debajo del percentil 5 para la edad gestacional. B, Ejemplo de un patrón de retraso del crecimiento con «aplanamiento tardío». La madre tenía una historia típica de preeclampsia y el neonato tuvo sufrimiento fetal intraparto, un índice de Apgar bajo e hipoglucemia posnatal. El peso en el nacimiento estaba por debajo del percentil 5 para la edad gestacional. (De Campbell S: *Fetal growth*, Clin Obstet Gynecol 1:41-65, 1974.)



**Fig. 115.4** Doppler normal en estudios secuenciales de las ondas de velocidad del flujo en la arteria umbilical del feto de un embarazo normal. Obsérvese el flujo sistólico máximo con un flujo cardíaco menor pero constante durante la diástole. La relación entre sístole y diástole puede medirse, y en los embarazos normales es inferior a 3 a partir de la semana 30 de gestación. Los números indican la semana de gestación. (De Trudinger B: *Doppler US assessment of blood flow*. En Creasy RK, Resnik R, editors: *Maternal-fetal medicine: principles and practice*, ed 5, Philadelphia, 2004, Saunders.)



**Fig. 115.5** Doppler anormal de la arteria umbilical en el que el componente diastólico muestra un flujo reverso. Este hallazgo aparece en la hipoxia intrauterina grave y en el crecimiento intrauterino retardado. (De Trudinger B: *Doppler US assessment of blood flow*. En Creasy RK, Resnik R, editors: *Maternal-fetal medicine: principles and practice*, ed 5, Philadelphia, 2004, Saunders.)

piadas (parto frente a optimización del estado médico materno subyacente) a fin de permitir el nacimiento de un niño vivo y sano. En la tabla 115.1 se enumeran los métodos para valorar el bienestar fetal.

Los métodos no invasivos más frecuentes son la cardiotocografía en reposo (CTGR) y el perfil biofísico (PBF). La CTGR registra la presencia de aceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) en respuesta a los movimientos del feto. Una CTGR reactiva (normal) muestra dos aceleraciones de la FCF de al menos 15 lpm por encima del valor basal y de 15 segundos de duración durante 20 minutos de monitorización. Una CTGR arreactiva sugiere un posible compromiso fetal y obliga a realizar un estudio más detallado mediante un PBF. Aunque la CTGR tiene una tasa baja de falsos negativos, su tasa de falsos positivos es elevada, lo que suele remediararse mediante el PBF. El PBF completo evalúa la respiración fetal, los movimientos corporales, el tono, la CTGR y el volumen de líquido amniótico. Combina de forma eficaz los indicadores agudos y crónicos de bienestar fetal, lo que mejora el valor predictivo de un resultado anormal (tabla 115.2). Cada observación recibe 2 o 0 puntos. Una puntuación total de 8-10 es tranquilizadora; un resultado de 6 es ambiguo y se debe repetir la prueba a las 12-24 horas; y un resultado de 4 o menos puntos obliga a una evaluación inmediata y a considerar la inducción del parto. El PBF tiene un valor predictivo negativo aceptable. En el PBF modificado se combina el cálculo ecográfico del volumen de líquido amniótico (índice de líquido amniótico) y la CTGR. Cuando los resultados de ambos son normales, es poco probable que haya sufrimiento

MÉTODO	COMENTARIOS E INDICACIONES
<b>PRUEBAS DE IMAGEN</b>	
Ecografía (tiempo real)	Biometría (crecimiento), detección de malformaciones, número de fetos, sitios de calcificación Perfil biofísico Volumen de líquido amniótico, anasarca
Ecografía (Doppler)	Velocimetría (velocidad del flujo sanguíneo) Detección del aumento de las resistencias vasculares en la arteria umbilical secundario a insuficiencia placentaria
RM	Detección de anemia fetal (Doppler de la ACM) Definición de lesiones antes de la cirugía fetal Mejor delineación de la anatomía del SNC fetal
<b>ANÁLISIS DEL LÍQUIDO AMNIÓTICO</b>	
Amniocentesis	Cariotipo o microarrays (citogenética), análisis bioquímico de enzimas, diagnóstico genético molecular del ADN o determinación de $\alpha$ -fetoproteína Cultivo bacteriano,抗igenos de patógenos o detección de genoma (PCR)
Cordocentesis (muestras de sangre umbilical por vía percutánea)	Detección de grupo sanguíneo, anemia, hemoglobinopatías, trombocitopenia, policitemia, acidosis, hipoxia, respuesta de anticuerpos IgM a la infección Cariotipo rápido con diagnóstico genético molecular del ADN Tratamiento fetal (v. tabla 115.2)
<b>ANÁLISIS DE TEJIDO FETAL</b>	
Biopsia de vellosidades coriónicas ADN fetal circulante	Análisis citogenético y molecular del ADN, análisis enzimático Análisis genético molecular no invasivo del ADN, como análisis de microarrays y número de cromosomas (método de cribado)
<b><math>\alpha</math>-FETOPROTEÍNA SÉRICA MATERNA</b>	
Elevada	Gemelos, defectos del tubo neural (anencefalía, espina bífida), atresia intestinal, hepatitis, nefrosis, muerte fetal, edad de gestación incorrecta
Disminuida	Trisomías, aneuploidía
<b>CUELLO UTERINO MATERNO</b>	
Fibronectina fetal Longitud del cuello uterino transvaginal Cultivo bacteriano	Indica un posible riesgo de parto prematuro Una longitud corta sugiere un posible riesgo de parto prematuro Identifica el riesgo de infección neonatal (estreptococos del grupo B, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis)
Líquido amniótico	Determinación de rotura prematura de membranas (RPM)
<b>MONITORIZACIÓN BIOFÍSICA PRENATAL</b>	
Cardiotocografía de reposo Perfil biofísico y perfil biofísico modificado Monitorización de la frecuencia cardiaca fetal intraparto	Sufrimiento fetal, hipoxia Sufrimiento fetal, hipoxia V. fig. 115.6

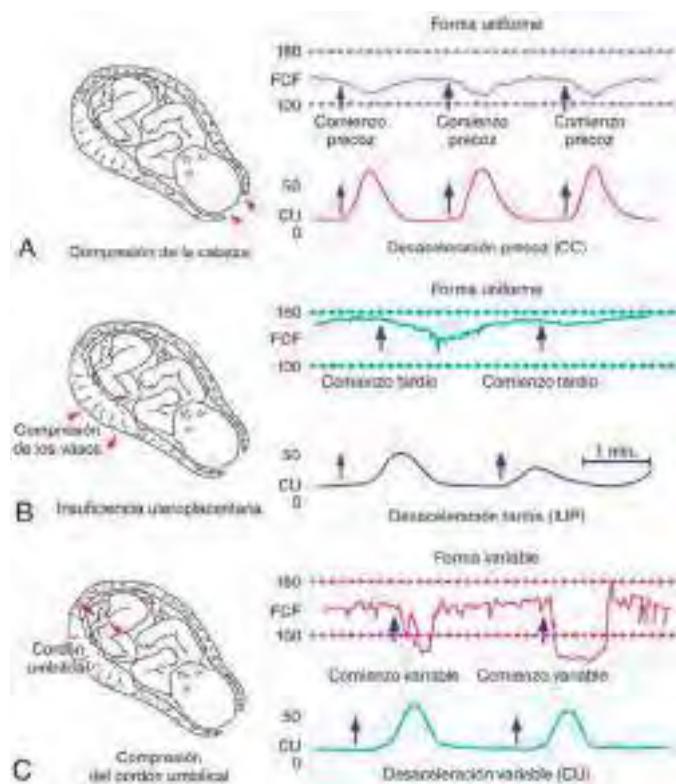
VARIABLE BIOFÍSICA	PUNTUACIÓN NORMAL (2)	PUNTUACIÓN ANORMAL (0)
Movimientos de respiración fetal (MRF)	Al menos 1 episodio de MRF de no menos de 30 segundos de duración en un periodo de observación de 30 minutos	MRF ausentes o ningún episodio $\geq$ 30 segundos en 30 minutos
Movimiento corporal manifiesto	Al menos 3 movimientos discretos del cuerpo/extremidades en 30 minutos (los episodios de movimiento activo continuo se consideran como un solo movimiento)	Dos episodios o menos de movimiento del cuerpo/extremidades en 30 minutos
Tono fetal	Al menos 1 episodio de extensión activa con recuperación de la flexión de uno o más miembros o del tronco La abertura y cierre de la mano se considera un signo de tono normal	Extensión lenta con recuperación de flexión parcial, o movimiento de la extremidad en extensión completa, o ausencia de movimiento fetal con la mano fetal en desviación total o parcial
Frecuencia cardíaca fetal (FCF) reactiva	Al menos 2 episodios de aceleración de la FCF de $\geq$ 15 lpm de al menos 15 segundos de duración asociados a movimiento fetal en 30 minutos	Menos de 2 episodios de aceleración de la FCF o aceleración $<$ 15 lpm en 30 minutos
Volumen cuantitativo del líquido amniótico (LA)*	Al menos 1 bolsa de LA que mide por lo menos 2 cm en dos planos perpendiculares	Ausencia de bolsas de LA o una bolsa $<$ 2 cm en dos planos perpendiculares

\*Parecería razonable modificar los criterios para la disminución de líquido amniótico desde  $<1$  cm a  $<2$  cm. La ecografía se utiliza para la evaluación biofísica fetal.  
De Creasy RK, Resnik R, Iams JD, editors: *Maternal-fetal medicine: principles and practice*, ed 5, Philadelphia, 2004, Saunders.

fetal. Una disminución, ausencia o inversión de la velocidad de flujo diastólico en la aorta fetal o en la arteria umbilical en la eco-Doppler son signos de compromiso fetal progresivo (v. fig. 115.5 y tabla 115.1). Las ondas de la vena umbilical y del conducto venoso también se utilizan para evaluar el grado de compromiso fetal. En los fetos de riesgo más alto de muerte intrauterina suelen encontrarse anomalías combinadas, como retraso del

crecimiento, oligohidramnios, velocidad del flujo sanguíneo diastólico en la arteria umbilical medida con Doppler reverso y un PBF bajo.

El sufrimiento fetal durante el trabajo de parto puede detectarse monitorizando la FCF, la presión uterina y con determinaciones del pH en la sangre del cuero cabelludo del feto (fig. 115.6). La monitorización continua de la frecuencia cardíaca fetal detecta los patrones cardíacos anormales mediante



**Fig. 115.6** Patrones de las desaceleraciones periódicas de la frecuencia cardiaca fetal (FCF). **A**, Trazado que muestra una desaceleración precoz que se produce durante el punto máximo de la contracción uterina y que se debe a la presión que recibe la cabeza fetal. **B**, Trazado que muestra una desaceleración tardía debida a insuficiencia utero-placentaria. **C**, Trazado que muestra una desaceleración variable secundaria a compresión del cordón umbilical. Las flechas señalan la relación temporal entre el comienzo de los cambios de la FCF y las contracciones uterinas. (De Hon EH: An atlas of fetal heart rate patterns, New Haven, CT, 1968, Harty Press.)

instrumentos que traducen la FCF latido a latido a partir de la señal del electrocardiograma fetal. Las señales proceden de un electrodo colocado en la zona de presentación fetal, de un transductor ecográfico colocado en la pared abdominal de la madre para detectar las ondas ultrasonicas continuas que se reflejan a partir de las contracciones cardíacas o de un fonotransductor sobre el abdomen de la madre. Las contracciones uterinas se registran con un catéter de presión intrauterina o con un tocotransductor externo aplicado a la pared abdominal de la madre sobre el útero. Los patrones de FCF muestran diversas características y algunas de ellas sugieren sufrimiento fetal. La FCF basal se determina durante 10 minutos en los que no haya aceleraciones ni desaceleraciones. Durante la gestación, la FCF basal normal disminuye progresivamente desde unos 155 lpm al comienzo del embarazo hasta 135 lpm a término. El rango normal durante el embarazo es de 110-160 lpm. La **taquicardia** ( $>160$  lpm) se asocia a hipoxia fetal precoz, fiebre materna, hipertiroidismo materno, administración de  $\beta$ -simpaticomiméticos o atropina a la madre, anemia fetal y algunas arritmias fetales. Las arritmias no suelen aparecer en las cardiopatías congénitas y pueden desaparecer de forma espontánea al nacer. La **bradicardia fetal** ( $<110$  lpm) puede ser normal (p. ej., 105-110 lpm), pero puede asociarse a hipoxia fetal, paso transplacentario de anestésicos locales y de antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos y, en ocasiones, a bloqueo cardíaco con o sin cardiopatía congénita.

En condiciones normales, la FCF basal es variable, debido a la estimulación opuesta de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático fetales. La **variabilidad** se clasifica de la manera siguiente: **ausencia de variabilidad**, si la amplitud del cambio es indetectable; **variabilidad mínima**, si el intervalo de amplitud es  $\leq 5$  lpm; **variabilidad moderada**, si el intervalo de amplitud es de 6-25 lpm y **variabilidad notable**, si el intervalo es  $>25$  lpm. Esta variabilidad puede disminuir o desaparecer con la hipoxemia fetal o debido al paso transplacentario de fármacos, como la atropina, el diazepam, la prometacina, el sulfato de magnesio y la mayoría de los sedantes y opiáceos. La prematuridad, el estadio del sueño y la taquicardia fetal también pueden reducir la variabilidad latido a latido.

**Tabla 115.3** Características de las desaceleraciones de la frecuencia cardiaca fetal (FCF)

#### DESACELERACIÓN TARDÍA

Descenso gradual, normalmente simétrico y visualmente evidente, y regreso de la FCF asociado a una contracción uterina. Un descenso gradual de la FCF se define como una duración  $\geq 30$  segundos desde el inicio al punto más bajo de la FCF. El descenso en la FCF se calcula desde el inicio hasta el punto más bajo de la desaceleración. La desaceleración está retrasada cronológicamente, de modo que el punto más bajo de la desaceleración aparece después del punto máximo de la contracción. En la mayoría de los casos, el inicio, el punto más bajo y la recuperación de la desaceleración ocurren tras el inicio, el punto máximo y la finalización de la contracción, respectivamente.

#### DESACELERACIÓN PRECOZ

Descenso gradual, normalmente simétrico y visualmente evidente, y regreso de la FCF asociado a una contracción uterina. Un descenso gradual de la FCF se define como una duración  $\geq 30$  segundos desde el inicio al punto más bajo de la FCF. El descenso en la FCF se calcula desde el inicio hasta el punto más bajo de la desaceleración. El punto más bajo de la desaceleración se produce al mismo tiempo que el punto máximo de la contracción. En la mayoría de los casos, el inicio, el punto más bajo y la recuperación de la desaceleración coinciden con el inicio, el punto máximo y la finalización de la contracción, respectivamente.

#### DESACELERACIÓN VARIABLE

Descenso brusco, visualmente evidente de la FCF. Un descenso brusco de la FCF se define como una duración  $<30$  segundos desde el inicio de la desaceleración hasta el inicio del punto más bajo de la FCF. El descenso en la FCF se calcula desde el inicio hasta el punto más bajo de la desaceleración. El descenso de la FCF es  $\geq 15$  lpm, se mantiene  $\geq 15$  segundos y dura  $<2$  minutos. Cuando las desaceleraciones variables se asocian a contracciones uterinas, su comienzo, su profundidad y su duración varían con las contracciones uterinas sucesivas.

De Macones GA, Hankins GDV, Spong CY, et al: The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines, *Obstet Gynecol* 112:661-666, 2008.

También se pueden observar aceleraciones o desaceleraciones de la FCF en respuesta a las contracciones uterinas o independientes de ellas (v. fig. 115.6). Una **aceleración** es un incremento brusco de la FCF  $\geq 15$  lpm durante  $\geq 15$  segundos. La presencia de aceleraciones o de una variabilidad moderada predice de un modo fiable la ausencia de acidemia metabólica fetal. Sin embargo, su ausencia no predice con garantías una acidemia o una hipoxemia fetal. Las **desaceleraciones precoces** son una respuesta vagal fisiológica a las contracciones uterinas, que producen compresión de la cabeza del feto, y corresponden a un patrón repetitivo de enfentamiento y recuperación gradual de la FCF que coincide con las contracciones uterinas (tabla 115.3). Las **desaceleraciones variables** se asocian con la compresión del cordón umbilical y se caracterizan por un patrón en forma de V o de U, de inicio y resolución abruptos y que se pueden producir con o sin contracción uterina.

Las **desaceleraciones tardías** se asocian a hipoxemia fetal, se caracterizan por un inicio después de que la contracción uterina esté bien establecida y persisten durante el intervalo que sigue a la contracción. El patrón de desaceleración tardía suele asociarse a hipotensión materna o a una actividad uterina excesiva, pero también puede deberse a cualquier factor materno, placentario, del cordón umbilical o del feto que limite la oxigenación eficaz de este. La relevancia de las desaceleraciones tardías varía según el contexto clínico subyacente. Es más probable que se asocien con una hipoxemia/acidemia fetal verdadera cuando son recurrentes y se producen junto con una disminución o ausencia de la variabilidad. Las desaceleraciones tardías representan una respuesta compensadora mediada por quimiorreceptores a la hipoxemia fetal. La disminución transitoria de la FCF sirve para aumentar la precarga ventricular durante la máxima hipoxemia (es decir, en la cresta de una contracción uterina). Si la acidemia fetal progresiva, las desaceleraciones

**Tabla 115.4** Sistema de interpretación en tres escalones de la frecuencia cardíaca fetal (FCF)

#### CATEGORÍA I

Los trazados de la FCF de la categoría I abarcan los siguientes:

- Frecuencia de base: 110-160 lpm
- Variabilidad de la FCF de base: moderada
- Desaceleraciones tardías o variables: ausentes
- Desaceleraciones precoces: presentes o ausentes
- Aceleraciones: presentes o ausentes

#### CATEGORÍA II

Los trazados de la FCF de la categoría II abarcan todos los trazados de la FCF que no estén encuadrados en las categorías I o III.

Los trazados de la categoría II pueden suponer un porcentaje considerable de los observados en la práctica clínica.

Algunos ejemplos de trazados de FCF de la categoría II abarcan los siguientes:

##### Frecuencia de base

- Bradicardia no acompañada de ausencia de variabilidad de base
- Taquicardia

##### Variabilidad de la FCF de base

- Variabilidad de base mínima
- Ausencia de variabilidad de base no acompañada de desaceleraciones recurrentes
- Variabilidad de base notable

##### Aceleraciones

- Ausencia de aceleraciones inducidas tras la estimulación fetal

##### Desaceleraciones periódicas o episódicas

- Desaceleraciones variables recurrentes acompañadas de una variabilidad de base mínima o moderada
- Desaceleración prolongada,  $\geq 2$  minutos pero  $<10$  minutos
- Desaceleraciones tardías recurrentes con una variabilidad de base moderada
- Desaceleraciones variables con otras características, como retorno lento al valor de base, «excesos» y «hombros»

#### CATEGORÍA III

Los trazados de la FCF de la categoría III abarcan los siguientes:

- Ausencia de variabilidad de la FCF de base
  -

Cualquiera de las siguientes:

- Desaceleraciones tardías recurrentes
- Desaceleraciones variables recurrentes
- Bradicardia
- Patrón sinusoidal

Adaptada de Macones GA, Hankins GDV, Spong CY, et al: The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines, *Obstet Gynecol* 112:661-666, 2008.

tardías pueden atenuarse o desaparecer, lo que indica una depresión hipoxica profunda de la función miocárdica. Está indicada la finalización rápida del parto si las desaceleraciones tardías no responden a oxigenoterapia, hidratación, interrupción de la estimulación del trabajo de parto y a cambios de posición. Alrededor del 10-15% de los fetos tienen unas desaceleraciones terminales (justo antes del parto) de la FCF, que suelen ser benignas si duran menos de 10 minutos.

Un panel de expertos ha elaborado un sistema de tres escalones para interpretar los trazados de la FCF (**tabla 115.4**). Los trazados de categoría I son normales y son fuertes predictores un estado ácido-básico normal del feto en el momento de su observación. Los trazados de categoría II no pronostican un estado fetal anormal, pero hay evidencia insuficiente para encuadrarlos en la categoría I o III, por lo que está justificada una evaluación adicional, con vigilancia y reevaluación. Los trazados de categoría III son anormales y pronostican un estado ácido-básico anormal del feto en el momento de la observación. Requieren una evaluación inmediata y la instauración de medidas para resolver de inmediato la anomalía de la FCF, como ya se ha descrito para las desaceleraciones tardías.

Las muestras de sangre del cordón umbilical obtenidas durante el parto permiten determinar el estado ácido-básico del feto. Aunque se desconocen los valores exactos del pH en la sangre del cordón que definen un estado

de acidemia significativa, un pH menor de 7 en la arteria umbilical se ha asociado a una mayor necesidad de reanimación y a una incidencia más alta de complicaciones respiratorias, gastrointestinales, cardiovasculares y neurológicas. Sin embargo, en muchos casos, aunque se detecte un pH bajo, los recién nacidos serán neurológicamente normales.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 115.3 Enfermedades maternas y feto

Kristen R. Suhrie y Sammy M. Tabbah

### ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Véase una lista de enfermedades infecciosas maternas frecuentes que afectan al feto y al recién nacido en la **tabla 114.3**.

Casi todas las infecciones maternas que se acompañan de manifestaciones sistémicas graves pueden provocar abortos, muertes fetales o partos prematuros. Se desconoce si estas consecuencias se deben a la infección del feto o a la enfermedad de la madre. Otro factor importante que debe tenerse en cuenta al tratar las enfermedades infecciosas en el embarazo es el momento en el que se producen. Por lo general, las infecciones que tienen lugar en etapas más tempranas de la gestación (primer o segundo trimestre) son más propensas a causar un aborto o problemas con la organogénesis, como las anomalías de la migración neural que se observan en los recién nacidos con infecciones congénitas por CMV.

El **citomegalovirus** (CMV) es la infección congénita más frecuente y afecta al 0,2-2,2% de todos los recién nacidos (v. cap. 282). La transmisión perinatal se puede producir en cualquier momento durante el embarazo; sin embargo, las secuelas más devastadoras se producen con la infección en el primer trimestre. Después de la primoinfección, el 12-18% de los recién nacidos tendrán signos y síntomas al nacer y hasta el 25% pueden desarrollar complicaciones a largo plazo. La complicación más frecuente es la **hipoacusia congénita**. Los lactantes con una afectación grave tienen una mortalidad asociada del 30% y el 65-80% de los supervivientes desarrollan una morbilidad neurológica grave. Una madre con antecedentes de CMV puede sufrir una reactivación de la enfermedad o puede infectarse con una cepa distinta del virus y transmitir la infección al feto. En la actualidad no hay tratamientos prenatales bien estudiados ni validados dirigidos a disminuir la gravedad de la enfermedad o a evitar la infección congénita en el contexto de la primoinfección materna por el CMV. Los datos preliminares de algunos estudios han sido prometedores, con fármacos como el valganciclovir y la globulina hiperinmune específica del CMV, pero no se dispone de datos de confirmación. Por este motivo, el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) no recomienda el tratamiento prenatal de la infección congénita por CMV fuera de un protocolo de investigación establecido.

### ENFERMEDADES NO INFECCIOSAS

(v. **tabla 114.2**)

La **diabetes materna** aumenta el riesgo de que el recién nacido presente hipoglucemias, hipocalcemia, síndrome de dificultad respiratoria y otros problemas respiratorios, dificultades para la alimentación, policitemia, macrosomía, retraso del crecimiento, disfunción miocárdica, ictericia y malformaciones congénitas (v. 127.1). Hay un riesgo más alto de insuficiencia uteroplacentaria, polihidramnios y muerte fetal en las madres diabéticas mal controladas. La **preeclampsia-eclampsia**, la **hipertensión arterial crónica** y la **enfermedad renal crónica** dan lugar a CIR, prematuridad y muerte fetal, y la causa probable es una disminución de la perfusión uteroplacentaria.

El **hipotiroidismo** o el **hipertiroidismo** materno no controlados provocan infertilidad relativa, aborto espontáneo, parto prematuro y muerte fetal. El hipotiroidismo en una mujer embarazada (aunque sea leve o asintomático) puede afectar al desarrollo neurológico del niño, sobre todo si el recién nacido tiene hipotiroidismo congénito.

Las **enfermedades inmunitarias** de la madre, como la púrpura trombocitopénica idiopática, el lupus eritematoso sistémico, la miastenia grave y la enfermedad de Graves, todas ellas mediadas por autoanticuerpos IgG que cruzan la placenta, suelen producir enfermedad transitoria en el recién nacido. Los autoanticuerpos maternos frente al receptor del folato se asocian con defectos del tubo neural (DTN), mientras que la sensibilización inmunológica materna frente a抗genos fetales puede asociarse a hepatitis alóinmune neonatal y trombocitopenia alóinmune neonatal (TAIN).

Las enfermedades metabólicas no tratadas, como la **fenilcetonuria** materna, provocan abortos, malformaciones cardíacas congénitas y lesiones del encéfalo de los fetos heterocigóticos no fenilcetonúricos. Las mujeres con una fenilcetonuria bien controlada antes de la concepción pueden evitar estas complicaciones y tener un recién nacido sano.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 115.4 Exposición a fármacos y teratógenos

Kristen R. Suhrie y Sammy M. Tabbah

Cuando un lactante o un niño tiene una malformación congénita o presenta un retraso del desarrollo, los progenitores suelen autoculparse erróneamente y atribuyen los problemas del niño a eventos que sucedieron durante el embarazo. Debido a que durante muchos embarazos se producen infecciones benignas y suelen tomarse varios fármacos no teratogénicos, el pediatra debe evaluar las supuestas infecciones virales y los fármacos ingeridos para ayudar a los progenitores a comprender la malformación congénita de su hijo. Las causas de alrededor del 40% de las malformaciones congénitas se desconocen. Aunque solo se ha identificado un número relativamente pequeño de agentes que son teratogénicos en el ser humano, se siguen identificando nuevos agentes. Un recurso excelente de internet es **Reprotox** ([reprotox.org](http://reprotox.org)), que proporciona resúmenes exhaustivos y actualizados con frecuencia sobre fármacos y otros agentes potencialmente teratogénicos en el embarazo. De forma global, solo el 10% de las anomalías se deben a teratógenos identificables (v. cap. 128). El momento de la exposición con más probabilidades de causar lesiones suele ser durante la organogénesis en los primeros 60 días de gestación. Los agentes específicos producen lesiones predecibles. Algunos agentes tienen un efecto dosis o *umbral*, por debajo del cual no se producen alteraciones del crecimiento, de la función o de la estructura. Ciertas variantes genéticas, como la presencia de enzimas específicas, pueden metabolizar un agente benigno en una forma teratogénica más tóxica (p. ej., la conversión de la difenilhidantoína en su epóxido). En muchas circunstancias, puede que el mismo agente y la misma dosis no produzcan siempre la lesión.

Una reducción de la actividad enzimática de la vía de metilación del folato, sobre todo la formación de 5-metiltetrahidrofolato, puede causar DTN u otras malformaciones congénitas. La mutación termolábil habitual

de la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa puede ser una de las enzimas responsables. La suplementación de folato en todas las mujeres embarazadas (por enriquecimiento directo de los cereales, que es obligatorio en Estados Unidos) y con comprimidos orales de ácido fólico tomados durante la organogénesis puede superar este defecto enzimático genético, lo que reduce la incidencia de DTN y, quizás, de otras malformaciones congénitas.

La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense clasifica los fármacos en 5 categorías de riesgo para el embarazo. Los fármacos de la **categoría A** no plantean riesgo según la evidencia obtenida en estudios controlados en seres humanos. Para los **fármacos de categoría B**, o bien no se ha demostrado un riesgo en estudios animales, pero no se han realizado estudios adecuados en seres humanos, o *bien* se ha demostrado un cierto riesgo en estudios animales, pero estos resultados no se han confirmado en estudios en seres humanos. Para los **fármacos de categoría C**, o bien se ha demostrado un riesgo claro en estudios animales, pero no se han realizado estudios adecuados en seres humanos, o *bien* no se dispone de datos de estudios en animales o en seres humanos. La **categoría D** incluye fármacos con un cierto riesgo, pero con un beneficio que puede superar dicho riesgo para la enfermedad potencialmente mortal que se está tratando, como la estreptomicina para la tuberculosis. La **categoría X** corresponde a los fármacos que están contraindicados en el embarazo en función de evidencia en animales y en seres humanos y para los que el riesgo supera a los beneficios.

El uso de fármacos o productos de fitoterapia durante el embarazo puede ser nocivo para el feto. El consumo de medicamentos durante el embarazo es frecuente. La media de fármacos consumidos durante el embarazo es de cuatro, además de las vitaminas y el hierro. Casi el 40% de las mujeres embarazadas toma un fármaco cuya seguridad para el consumo humano durante el embarazo no ha sido establecida (riesgo de categoría C). Además, muchas mujeres se exponen a toxinas potenciales, como son determinadas sustancias químicas profesionales, medioambientales o domésticas, como disolventes, pesticidas y productos capilares. Los efectos de los fármacos administrados a la madre varían considerablemente en función, sobre todo, del momento de la gestación en que se administren y del genotipo fetal para las enzimas que metabolizan los fármacos.

La ingestión materna de teratógenos durante el periodo de organogénesis produce **abortos** o **malformaciones congénitas**. Los fármacos que se toman más tarde, en especial en las últimas semanas del embarazo o durante el trabajo de parto, suelen afectar a la función de órganos o sistemas enzimáticos específicos y, por lo general, más al recién nacido que al feto (**tablas 115.5 y 115.6**). Los efectos de los fármacos pueden manifestarse inmediatamente en el paritorio, en el periodo neonatal o retrasarse aún más. La adminis-

**Tabla 115.5** Fármacos que actúan sobre las mujeres embarazadas y pueden provocar efectos adversos sobre la función del feto y el recién nacido

FÁRMACO	EFFECTO SOBRE EL FETO
Alcohol	Cardiopatía congénita, anomalías del SNC y las extremidades, CIR, retrasos del desarrollo, déficit de atención, autismo
Aminopterina	Aborto, malformaciones
Anfetaminas	Cardiopatía congénita, CIR, abstinencia
Azatioprina	Aborto
Bifenilos policlorados	Descoloración, engrosamiento de la piel, descamación, PBN, acné, retrasos del desarrollo
Biopsia de vellosidades coriónicas	Probablemente sin efectos, posible reducción de las extremidades
Busulfán	Hipodesarrollo, opacidades corneales, paladar hendido, hipoplasia de ovarios, tiroides y paratiroides
Carbamazepina	Espina bífida, posible retraso del neurodesarrollo
Carbimazol	Defectos del cuero cabelludo, atresia de coanas, atresia esofágica, retraso del desarrollo
Ciclofosfamida	Malformaciones múltiples
Cloroquina	Sordera
Cocaína/crack	Microcefalia, PBN, CIR, trastornos del comportamiento
Danazol	Virilización
Difenilhidantoína	Anomalías congénitas, CIR, neuroblastoma, hemorragias (déficit de vitamina K)
Estatinas	CIR, defectos de las extremidades, VACTERL
Estilbestrol (dietilestilbestrol [DES])	Adenocarcinoma vaginal en la adolescencia
Esteptomicina	Sordera
17 $\alpha$ -etinil testosterona	Masculinización del feto femenino

Tabla 115.5

Fármacos que actúan sobre las mujeres embarazadas y pueden provocar efectos adversos sobre la función del feto y el recién nacido (cont.)

FÁRMACO	EFFECTO SOBRE EL FETO
Hipertermia	Espina bífida
IECA y antagonistas del receptor de la angiotensina	Oligohidramnios, CIR, insuficiencia renal, síndrome Potter-like
Infliximab	Possible aumento del riesgo de enfermedad en el lactante asociada a vacuna de virus vivos; neutropenia
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Incremento pequeño del riesgo de anomalías congénitas, hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
Isotretinoína	Anomalías faciales-auditivas, cardiopatías, anomalías del SNC
Litio	Anomalía de Ebstein, macrosomía
Lopinavir-ritonavir	Disfunción suprarrenal transitoria
6-mercaptopurina	Aborto
Metil mercurio	Enfermedad de Minamata, microcefalia, sordera, ceguera, retraso mental
Metiltestosterona	Masculinización del feto femenino
Misoprostol	Artrogriposis, neuropatías craneales (síndrome de Möbius), equinovaro
Mofetil micofenolato	Anomalías craneofaciales, de extremidades, cardiovasculares y del SNC
Monóxido de carbono	Atrofia cerebral, microcefalia, convulsiones
Noretindrona	Masculinización del feto femenino
Penicilamina	Síndrome de cutis laxa
Prednisona	Hendiduras orales
Progesterona	Masculinización del feto femenino
Quinina	Aborto, trombocitopenia, sordera
Tabaquismo	PBN para la edad gestacional
Talidomida	Focomelia, sordera, otras malformaciones
Tetraciclina	Retraso del crecimiento esquelético, pigmentación de los dientes, hipoplasia del esmalte, cataratas, malformaciones de las extremidades
Tolueno (abuso de disolventes)	Anomalías craneofaciales, prematuridad, síntomas de abstinencia, hipertensión
Topiramato	Labio leporino
Trimetadiona y parametadiona	Aborto, malformaciones múltiples, retraso mental
Valproato	Anomalías del SNC (espina bífida), faciales y cardíacas, defectos de las extremidades, deterioro de la función neurológica, trastorno del espectro del autismo
Vitamina D	Estenosis aórtica supravalvular, hipercalcemia
Warfarina	Hemorragia fetal y muerte, estructuras nasales hipoplásicas

CIR, crecimiento intrauterino retrasado; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; PBN, peso bajo al nacer; SNC, sistema nervioso central; VACTERL, vertebral, anal, cardíaco, fistula traqueoesofágica, renal, arterial, extremidades.

tracción de dietilestilbestrol durante el embarazo, por ejemplo, se traduce en un aumento del riesgo de adenocarcinoma vaginal en la descendencia femenina en sus décadas 2.<sup>a</sup> y 3.<sup>a</sup> de vida.

A menudo se debe sopesar el riesgo de controlar la enfermedad materna frente al de las posibles complicaciones fetales. La mayoría de las mujeres con epilepsia tienen fetos normales. No obstante, varios de los **fármacos antiepilepticos** usados con frecuencia se asocian a malformaciones congénitas. Los lactantes expuestos a ácido valproico pueden presentar múltiples malformaciones, como DTN, hipospadias, malformaciones faciales, malformaciones cardíacas y defectos de las extremidades. Además, tienen índices de desarrollo menores que los lactantes no expuestos o aquellos expuestos a otros antiepilepticos habituales.

Un consumo de alcohol moderado o alto ( $\geq 7$  copas por semana o  $\geq 3$  copas en varias ocasiones) constituye un riesgo para el desarrollo de **síndrome alcohólico fetal**. Los fetos expuestos corren el riesgo de desarrollar retraso del crecimiento, anomalías del sistema nervioso central, defectos cognitivos y problemas de conducta. Sin embargo, hay que insistir en que no existe un umbral de dosis-respuesta para la exposición fetal al alcohol, por lo que se debe aconsejar a las mujeres embarazadas que se abstengan por completo. El **consumo de tabaco** durante el embarazo se asocia a CIR y hendiduras faciales.

El consumo crónico de **heroína (opioides)** durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de crecimiento intrauterino retardado, desprendimiento prematuro de placenta, muerte intrauterina, parto prematuro y expulsión intrauterina de meconio. Los opiáceos cruzan con facilidad la placenta, por lo que se ha propuesto que estos efectos se relacionan con una abstinencia fetal cíclica de opiáceos. Además, los aspectos del estilo de vida que rodean el consumo de opioides, como la ausencia o el retraso a la hora de recibir asistencia prenatal, conllevan un riesgo mayor de un resultado adverso del embarazo para la madre. Por tanto, se recomienda el tratamiento de mantenimiento con opioides (con metadona o con buprenorfina) en las mujeres embarazadas con dependencia de opioides para evitar las complicaciones del consumo de opioides ilegales y de la abstinencia de estas sustancias, fomentar la asistencia prenatal y el tratamiento farmacológico, reducir la actividad criminal y evitar a la paciente los riesgos que se asocian con una cultura de drogas.

El **síndrome de abstinencia neonatal (SAN)** se produce en los contextos del tratamiento de mantenimiento con opioides o del consumo de drogas ilegales; por tanto, el tratamiento de mantenimientos con opiáceos no es preventivo a este respecto. La **metadona** se considera el tratamiento de primera línea para la dependencia de opioides en el embarazo; la **buprenorfina** es una alternativa aceptable en las pacientes adecuadamente seleccionadas.

**Tabla 115.6** Fármacos que actúan sobre las mujeres embarazadas y pueden provocar efectos adversos en el recién nacido\*

Acetebutolol: CIR, hipotensión, bradicardia
Acetazolamida: acidosis metabólica
Ácido acetilsalicílico: hemorragias neonatales, embarazo prolongado
Agentes anestésicos (volátiles): depresión del SNC
Amiodarona: bradicardia, hipotiroidismo
Anestesia caudal-paracervical con mepivacaína (introducción accidental del anestésico en el cuero cabelludo del feto): bradipnea, apnea, bradicardia, convulsiones
Antagonistas del factor de necrosis tumoral: neutropenia, posible aumento del riesgo de infección durante el primer año de vida
Atenolol: CIR, hipoglucemias
Baclofeno: síndrome de abstinencia
Bromuro de hexametonio: íleo paralítico
Bromuros: erupción cutánea, depresión del SNC, CIR
Captopril, enalapril: insuficiencia renal anúrica transitoria, oligohidramnios
Cefalotina: reacción positiva en la prueba de Coombs directa
Cloruro amónico: acidosis (clínicamente encubierta)
Colinérgicos (edrofonio, piridostigmina): debilidad muscular transitoria
Corticoides suprarrenales: insuficiencia suprarrenal (rara)
Depresores del SNC (narcóticos, barbitúricos, benzodiacepinas) durante el trabajo de parto: depresión del SNC, hipotonía
Dexametasona: leucomalacia periventricular
Fenobarbital: diátesis hemorrágica (déficit de vitamina K), posible reducción a largo plazo del Cl, sedación
Fluoxetina y otros ISRS: posible síndrome de abstinencia neonatal transitorio, hipertonia, alteraciones menores, parto prematuro, intervalo QT prolongado
Haloperidol: abstinencia
Ibuprofeno: oligohidramnios, hipertensión pulmonar
Imipramina: abstinencia
Indometacina: oliguria, oligohidramnios, perforación intestinal, hipertensión pulmonar
Líquidos intravenosos durante el trabajo de parto (p. ej., soluciones sin sal): alteraciones electrolíticas, hiponatremia, hipoglucemia
Metimazol: bocio, hipotiroidismo
Morfina y sus derivados (adicción): síntomas de abstinencia (rechazo del alimento, vómitos, diarrea, inquietud, bostezos y desperezamientos, disnea y cianosis, fiebre y sudoración, palidez, temblores, convulsiones)
Naftalina: anemia hemolítica (en los niños con déficit de G6PD)
Nitrofurantoína: anemia hemolítica (en los niños con déficit de G6PD)
Oxitocina: hiperbilirrubinemia, hiponatremia
Piridoxina: convulsiones
Plomo: reducción de la función intelectual
Primaquina: anemia hemolítica (en los niños con déficit de G6PD)
Propiltiouracilo: bocio, hipotiroidismo
Propranolol: hipoglucemias, bradicardia, apnea
Reserpina: somnolencia, congestión nasal, inestabilidad térmica
Simpaticomiméticos (tocolíticos β-agonistas): taquicardia
Sulfato de magnesio: depresión respiratoria, tapón de meconio, hipotonía
Sulfonamidas: interfieren en la unión de la bilirrubina con las proteínas; encefalopatía bilirrubinica con niveles bajos de bilirrubina sérica, hemólisis con déficit de G6PD
Sulfonilureas: hipoglucemias refractarias
Té de hierbas de <i>Caulophyllum thalictroides</i> : insuficiencia cardiaca neonatal
Tiazidas: trombocitopenia neonatal (rara)
Valproato: retraso del desarrollo
Yodo (radiactivo): bocio
Yoduros: bocio
Zolpidem: bajo peso al nacer

\*Véase también la tabla 115.5.

CIR, crecimiento intrauterino retrasado; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; SNC, sistema nervioso central.

No existe una relación dosis-respuesta establecida entre la metadona o la buprenorfina y el riesgo o gravedad del SAN, por lo que se recomienda la mínima dosis eficaz para eliminar la ansiedad/abstinencia maternas. La metadona se asocia con un peso al nacer menor que la buprenorfina. Ambos fármacos tienen una tasa similar de SAN que requiere tratamiento (alrededor del 50%), aunque el uso de buprenorfina prenatal se ha asociado con una posología mucho menor de morfina para tratar el SAN y con una hospitalización significativamente más corta en relación con el SAN que la metadona. Por estos motivos, la buprenorfina puede ser la alternativa de elección bajo ciertas circunstancias.

Son muy pocos los teratógenos cuyo mecanismo de acción específico se conozca o se haya propuesto. La **warfarina**, un antagonista de la vitamina K utilizado para la anticoagulación, evita la carboxilación del ácido γ-carboxi-glutámico, que es un componente de la osteocalcina y de otras proteínas óseas dependientes de la vitamina K. El efecto teratogénico de la warfarina sobre el cartílago en desarrollo, sobre todo el cartílago nasal, parece evitarse si el tratamiento anticoagulante de la mujer se cambia de warfarina a heparina durante el periodo entre las 6 y las 12 semanas de gestación. Sin embargo, el riesgo de hemorragia intracraneal se mantiene con la exposición durante todo el embarazo. Por estos motivos, la **heparina de bajo peso molecular** es el anticoagulante de elección en el tratamiento de las mujeres gestantes.

El **hipotiroidismo** fetal puede deberse a la ingestión materna de una cantidad excesiva de yoduro o de propiltiouracilo; ambos interfieren con la conversión de los yoduros inorgánicos en orgánicos. Además, existe una interacción entre los factores genéticos y la susceptibilidad a ciertos fármacos o toxinas ambientales. La teratogénesis de la difenilhidantoína, por ejemplo, puede estar mediada por diferencias genéticas en la producción enzimática de metabolitos epóxidos. Los polimorfismos de genes que codifican enzimas que metabolizan los hidrocarburos aromáticos policíclicos del humo de los cigarrillos influyen en los efectos de restricción del crecimiento que tiene el tabaquismo sobre el feto.

La identificación del potencial teratogénico de diversas fuentes permite prevenir las malformaciones congénitas relacionadas. Si se informa a una mujer embarazada de los efectos potencialmente perjudiciales del alcohol, el tabaco y las drogas ilegales sobre su feto en desarrollo, puede que se motive para evitar el consumo de estas sustancias durante la gestación. Una mujer con diabetes mellitus insulinodependiente puede disminuir de forma significativa su riesgo de tener un niño con malformaciones congénitas si logra un control adecuado de su enfermedad antes de la concepción. Por último, a la vista de las actuales limitaciones del conocimiento de los efectos que los fármacos maternos tienen sobre el feto, solo deberían prescribirse medicamentos o productos de fitoterapia durante el embarazo después de

sopesar cuidadosamente los posibles beneficios para la madre frente a los riesgos de daño fetal.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 115.5 Radiación

Kristen R. Suhrie y Sammy M. Tabbah

Véase también el capítulo 736.

La exposición accidental de la mujer embarazada a la radiación es una causa frecuente de ansiedad, ante la posibilidad de que el feto pueda presentar anomalías genéticas o malformaciones congénitas. Es poco probable que la radiación diagnóstica provoque mutaciones génicas y, de hecho, en los fetos que sufrieron exposición a las explosiones de las bombas atómicas en Japón en 1945 no se ha demostrado un aumento de anomalías genéticas.

Un temor más realista se refiere a la posibilidad de que los fetos humanos expuestos puedan presentar defectos congénitos o una mayor incidencia de tumores malignos. La exposición del feto a la radiación de fondo en un embarazo determinado es de alrededor de 0,1 rad. La dosis de radiación calculada para la mayoría de las radiografías es menor de 0,1 rad y en la mayoría de las TC, de menos de 5 rad (máxima exposición a radiación recomendada en el embarazo). Las pruebas de imagen con una alta exposición a la radiación (p. ej., TC) pueden modificarse para garantizar que la dosis de radiación se mantiene lo más baja posible. Así pues, los estudios diagnósticos simples no suponen una dosis de radiación lo suficientemente alta como para afectar al embrión o al feto. La interrupción del embarazo no debería recomendarse solo por una exposición a radiación diagnóstica. En la mayoría de los estudios se sugiere que la exposición del feto a la radiación habitual no aumenta el riesgo de leucemia infantil y de otros cánceres, aunque algunas fuentes sugieren que una exposición fetal a una radiación de 1-2 rad puede conferir un riesgo 1,5-2 veces mayor de leucemia infantil, que tiene un riesgo de 1/3.000 en la población general. Antes de la implantación (0-2 semanas posconcepcionales), las dosis de radiación de 5-10 rad pueden causar un aborto. A las 2-8 semanas de gestación, las dosis superiores a 20 rad se han asociado con anomalías congénitas y con crecimiento intrauterino retardado. Se pueden producir discapacidades intelectuales graves con exposiciones a partir de 25 rad antes de las 25 semanas de gestación. Los datos disponibles sugieren que la RM o la ecografía diagnóstica no tienen efectos perjudiciales, pues estas pruebas no conllevan radiación.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 115.6 Diagnóstico intrauterino de enfermedad fetal

Kristen R. Suhrie y Sammy M. Tabbah

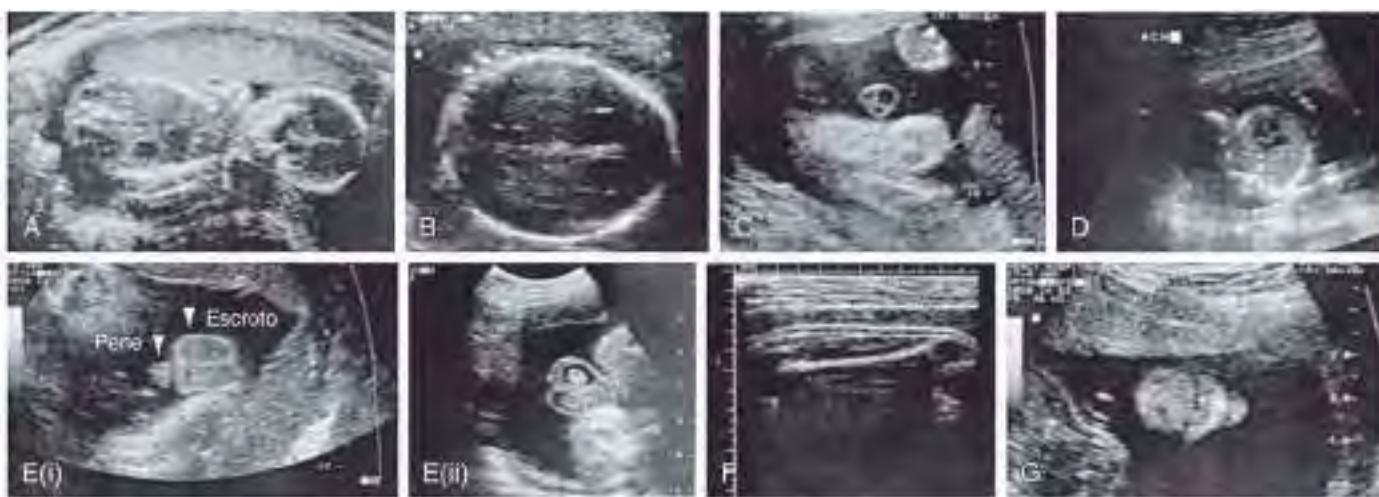
Véanse la [tabla 115.1](#) y el capítulo 115.2.

Los procedimientos diagnósticos que permiten identificar enfermedades del feto se emplean cuando es posible tratar directamente al feto, para dirigir mejor la asistencia neonatal, cuando se ha decidido extraer un niño prematuro pero viable para evitar la muerte intrauterina, o cuando se está planteando la interrupción del embarazo. También está indicada la valoración fetal cuando los antecedentes familiares, médicos o reproductivos de la madre sugieren la presencia de un embarazo de alto riesgo o de un feto de alto riesgo (v. caps. 114 y 115.3).

Hay varios métodos que se utilizan para identificar las enfermedades fetales (v. [tabla 115.1](#)). La ECO del feto puede detectar alteraciones del crecimiento fetal (mediante las determinaciones biométricas citadas previamente) o malformaciones congénitas ([fig. 115.7](#)). Las determinaciones seriadas de la velocidad del crecimiento y de la relación entre los perímetros céflico y abdominal facilitan la detección del CIR. La ECO en tiempo real permite identificar alteraciones placentarias (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa) y fetales, como hidrocefalia, DTN, atresia duodenal, hernia diafragmática, agenesia renal, obstrucción del infundíbulo de salida de la vejiga urinaria, cardiopatías congénitas, anomalías de las extremidades, teratoma sacrococcígeo, higroma quístico, onfalocele, gasteroquisis y anasarca ([tabla 115.7](#)).

Además, la ECO en tiempo real facilita la realización de procedimientos guiados con aguja (cordocentesis) y del PBF mediante el registro de imagen de la respiración fetal, los movimientos corporales, el tono del feto y el volumen del líquido amniótico (v. [fig. 115.2](#)). La velocimetría Doppler valora el flujo sanguíneo arterial fetal (resistencia vascular) (v. [figs. 115.4 y 115.5](#)). La RM fetal se utiliza para definir mejor las anomalías detectadas en la ECO y para ayudar con el pronóstico (v. [fig. 115.1](#)).

La **amniocentesis**, es decir, la extracción transabdominal de una muestra de líquido amniótico durante el embarazo con fines diagnósticos (v. [tabla 115.1](#)) es un procedimiento obstétrico habitual. Se realiza con frecuencia para evaluar la presencia de infección. También se lleva a cabo por indicaciones genéticas y se suele realizar entre las semanas 15 y 20 de la gestación, con resultados disponibles en el plazo de 24-48 h para las pruebas de hibridación fluorescente in situ (FISH) y en 2-3 semanas para los análisis de microarrays. La indicación más frecuente para la amniocentesis genética es la **edad materna avanzada**; el riesgo de anomalías cromosómicas a término



**Fig. 115.7 Evaluación de la anatomía fetal.** **A**, Panorámica de un útero a las 24 semanas que muestra un corte longitudinal del feto y una placenta anterior. **B**, Corte transversal a la altura del ventrículo lateral en la semana 18 que revela (derecha) unas astas frontales prominentes de los ventrículos laterales a ambos lados de la línea media ecogénica de la hoz del encéfalo. **C**, Corte transversal del cordón umbilical que muestra que la luz de la vena umbilical es mucho más ancha que la de las dos arterias umbilicales. **D**, Visión de cuatro cavidades del corazón en la semana 18 con aurículas del mismo tamaño. **E(i)**, Genitales masculinos normales próximos a término. **E(ii)**, Hidrocele que delimita el testículo dentro del escroto proyectándose en una bolsa de tamaño normal de líquido amniótico en la semana 38. Alrededor del 2% de los neonatos varones presenta signos físicos de hidrocele tras el nacimiento, que a menudo es bilateral, y que no debe confundirse con el edema subcutáneo que ocurre durante el parto vaginal de nalgas. **F**, Corte del músculo próximo a término que muestra un tejido subcutáneo grueso (4,6 mm entre las marcas) sobre el fémur de un feto con macrosomía. **G**, Cara del feto vista desde abajo que muestra (de derecha a izquierda) la nariz, el arco alveolar y la barbillita a las 20 semanas. (De Special investigative procedures. En Beischer NA, Mackay EV, Colditz PB, editors: Obstetrics and the newborn, ed 3, Philadelphia, 1997, Saunders.)

**Tabla 115.7** Importancia de los hallazgos anatómicos ecográficos fetales

OBSERVACIÓN PRENATAL	DEFINICIÓN	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	IMPORTANCIA	EVALUACIÓN POSNATAL
Ventrículos cerebrales dilatados	Ventriculomegalia $\geq 10$ mm	Hidrocefalia Hidranencefalia Quiste de Dandy-Walker Agenesia del cuerpo calloso Pérdida de volumen	Ventriculomegalia transitoria aislada: frecuente y benigna La ventriculomegalia persistente o progresiva es más preocupante Buscar anomalías intracraneales o extracraneales asociadas	Ecografía o RM craneales seriadas Evaluar anomalías extracraneales
Quistes del plexo coroideo	Tamaño $\sim 10$ mm: unilateral o bilateral Incidencia del 1-3%	Cariotipo anormal (trisomías 18, 21) Aumento del riesgo si edad materna avanzada	A menudo aislado, benigno; se resuelve a la semana 24-28 Examinar otras alteraciones de órganos en el feto; si existen anomalías adicionales, se debería realizar amniocentesis para cariotipo	Ecografía craneal Examinar anomalías extracraneales; cariotipo si está indicado
Engrosamiento del pliegue nucal	$\geq 6$ mm en la semana 15-20	Higroma quístico en trisomías 21 y 18 Síndrome de Turner (X0) Otros síndromes genéticos Normal ( $\sim 25\%$ )	$\sim 50\%$ de los fetos afectados tienen anomalías cromosómicas Es preciso realizar amniocentesis para el cariotipo	Evaluar malformaciones de múltiples órganos; cariotipo si está indicado
Dilatación de la pelvis renal	Ectasia piélica $\geq 4$ a 10 mm Incidencia del 0,6-1%	Variante normal Obstrucción de la unión pieloureteral Reflujo vesicoureteral Válvulas uretrales posteriores Ureterocele ectópico Gran volumen no obstructivo	A menudo «fisiológica» y transitoria El reflujo es frecuente Si dilatación $> 10$ mm o asociada a caliectasia, considerar una causa patológica Con vejiga grande considerar válvulas uretrales posteriores, síndrome de megavejiga-microcolon-hipoperistaltismo	Repetir la ecografía el día 5 y al mes de vida; cistouretrografía miccional, antibioterapia profiláctica
Intestino ecogénico	Incidencia del 0,6%	FQ, peritonitis meconial, trisomía 21 o 18; otras anomalías cromosómicas, citomegalovirus, toxoplasmosis, obstrucción GI, hemorragia intrauterina (deglución fetal de sangre)	A menudo normal Considerar FQ, aneuploidía y TORCH	Concentración de cloro en el sudor y ADN Cariotipo Cirugía si obstrucción Evaluación de TORCH
Aspecto del estómago	Pequeño o ausente o con doble burbuja	Obstrucción GI alta (atresia esofágica) La doble burbuja significa atresia duodenal Aneuploidía Polihidramnios Estómago en el tórax significa hernia diafragmática	Deben considerarse también trastornos neurológicos que disminuyen la deglución Más del 30% de los que tienen doble burbuja tienen trisomía 21	Cromosomas. Si está indicado, radiografía de riñón, uréter y vejiga, tránsito baritado, evaluación neurológica

CMV, citomegalovirus; ECO, ecografía; FQ, fibrosis quística; GI, gastrointestinal; TORCH, síndrome de toxoplasmosis, otros, rubéola, citomegalovirus, herpes simple.

a los 21 años es de 1:525 frente a 1:6 a los 49 años. El ACOG recomienda que se ofrezca la amniocentesis a todas las mujeres embarazadas para una evaluación adicional de un trastorno genético subyacente, como el síndrome de Down. El análisis del líquido amniótico también ayuda a identificar DTN (elevación de la  $\alpha$ -fetoproteína [AFP] y presencia de acetilcolinesterasa). Además, a las familias con un síndrome genético conocido, se les pueden ofrecer pruebas genéticas prenatales en el líquido amniótico o en los amniocitos obtenidos por amniocentesis o **biopsia de vellosidades coriónicas** (BVC).

La BVC se realiza en el primer trimestre, por vía transvaginal o transabdominal. La muestra obtenida es de origen placentario, lo que en ocasiones puede ser problemático, porque la aneuploidía puede estar presente en la placenta, pero no en el feto, situación que se denomina **mosaicismo placentario confinado** y que puede dar una tasa de falsos positivos de hasta el 3%. Además, la BVC puede asociarse con un riesgo ligeramente mayor de aborto que la amniocentesis.

La amniocentesis puede realizarse con escasas molestias para la madre. Las complicaciones relacionadas con el procedimiento son relativamente infrecuentes y muchas se pueden evitar mediante una técnica guiada por ECO. Estos riesgos incluyen la lesión directa del feto, la punción de la placenta y la hemorragia con una lesión secundaria del feto, la estimulación de la contracción uterina y un parto prematuro, la corioamnionitis, la sensibilización materna a la sangre fetal y el aborto. Los mejores datos disponibles

indican que la tasa de aborto asociada con la amniocentesis es de 1:500-900 procedimientos. La amniocentesis no se recomienda antes de las 14 semanas de gestación porque antes de esa fecha se ha asociado con un riesgo mayor de aborto, rotura de membranas y pie equinovaro.

La **cordocentesis**, o toma de una muestra de sangre umbilical percutánea, se utiliza para diagnosticar alteraciones hematológicas fetales, trastornos genéticos, infecciones y acidosis fetal (v. tabla 115.1). Mediante visualización ecográfica directa se introduce una aguja larga en la vena umbilical en su punto de entrada a la placenta o en un asa libre del cordón. Se pueden hacer transfusiones o administrar fármacos a través de la vena umbilical (tabla 115.8). La indicación predominante para este procedimiento es la confirmación de la anemia fetal (en la isoimunización Rh) o la trombocitopenia (TAIN), con la transfusión subsiguiente de concentrados de eritrocitos o de plaquetas en la circulación venosa umbilical.

El **cribado de aneuploidías** se ofrece a las mujeres embarazadas en el primer o segundo trimestre de la gestación para valorar el riesgo de aneuploidías como el síndrome de Down (trisomía 21) y de trisomías 18 y 13, así como de malformaciones congénitas (p. ej., defectos de la pared abdominal o del tubo neural) que causan elevaciones de determinados marcadores. Al combinar estos marcadores bioquímicos (AFP, inhibina A, estriol, proteína A plasmática asociada al embarazo y gonadotropina coriónica humana- $\beta$  [ $\beta$ -HCG]) con la ECO, se aumenta el valor predictivo positivo (VPP) de estas pruebas de detección selectiva. El ADN libre en

**Tabla 115.8** Tratamientos fetales

TRASTORNO	TRATAMIENTO POSIBLE
<b>HEMATOLÓGICO</b>	
Anemia con anasarca (eritroblastosis fetal) Trombocitopenia isoímune Trombocitopenia autoinmune (TPI)	Cordocentesis de la vena umbilical con transfusión de concentrado de eritrocitos Transfusión de plaquetas en la vena umbilical, IgIV materna Corticoides e IgIV materna
<b>METABÓLICO-ENDOCRINO</b>	
Fenilcetonuria materna (PKU) Galactosemia fetal Déficit múltiple de carboxilasas Acidemia metilmalónica Déficit de 21-hidroxilasa Diabetes mellitus materna Bocio fetal  Síndrome de Bartter	Restricción de fenilalanina Dieta sin galactosa (?) Biotina si sensible Vitamina B <sub>12</sub> si sensible Dexametasona en el feto femenino Control estricto de la insulina durante el embarazo, el periodo de dilatación y el parto Hipertiroidismo materno: propiltiouracilo a la madre Hipotiroidismo fetal: tiroxina intraamniótica La administración de indometacina a la madre puede prevenir la nefrocalcrosis y las pérdidas posnatales de sodio
<b>SUFRIMIENTO FETAL</b>	
Hipoxia Crecimiento intrauterino retardado  Oligohidramnios, rotura prematura de membranas con desaceleración variable  Polihidramnios  Taquicardia supraventricular Anticoagulante lúpico Líquido amniótico teñido de meconio Bloqueo cardíaco congénito Trabajo de parto prematuro	Oxígeno materno, cambios posturales Mejorar los macro- y micronutrientes en caso de deficiencia, dejar de fumar, tratamiento de la enfermedad materna, vigilancia fetal prenatal Vigilancia fetal prenatal Estrategia dependiente de la etiología Amnioinfusión (intraparto) Vigilancia fetal prenatal Estrategia dependiente de la etiología Amnioreducción si está indicada Tratamiento materno* con digoxina, flecainida, procainamida, amiodarona, quinidina Ácido acetilsalicílico y heparina a la madre Amnioinfusión Dexametasona, marcapasos (con anasarca) Sulfato de magnesio, nifedipino, indometacina con corticoides prenatales (betametasona)
<b>RESPIRATORIO</b>	
Inmadurez pulmonar Quilotórax bilateral: derrames pleurales	Betametasona Toracocentesis, derivación pleuroamniótica
<b>ANOMALÍAS CONGÉNITAS<sup>†</sup></b>	
Defectos del tubo neural Válvulas uretrales posteriores, atresia uretral (obstrucción de vías urinarias inferiores) Malformación adenomatoidea quística (con anasarca) Masas en el cuello del feto	Folato, vitaminas (prevención), cirugía fetal <sup>‡</sup> Derivación vesicoamniótica percutánea  Derivación pleuroamniótica o resección <sup>‡</sup>  Asegurar la vía aérea con procedimiento EXIT <sup>‡</sup>
<b>ENFERMEDAD INFECCIOSA</b>	
Colonización por estreptococos del grupo B Corioamnionitis Toxoplasmosis Sífilis Tuberculosis Enfermedad de Lyme Parvovirus <i>Chlamydia trachomatis</i> VIH-SIDA Citomegalovirus	Ampicilina, penicilina Antibióticos y parto Espiramicina, pirimetamina, sulfadiazina y ácido fólico Penicilina Fármacos antituberculosos Penicilina, ceftriaxona Transfusión intrauterina de concentrados de eritrocitos para anasarca, anemia grave Azitromicina Antirretrovirales a la madre y al recién nacido (v. cap. 302) No hay tratamientos prenatales aprobados
<b>OTROS</b>	
Anasarca de origen no inmune (anemia) Abstinencia de opiáceos Teratoma sacrococcígeo (con anasarca) Rabdomioma cardíaco Teratoma intrapericárdico Edición génica con CRISPR-Cas9 Síndrome de transfusión intergémelar  Síndrome de perfusión arterial inversa gemelar (TRAP) Gestación múltiple Hemocromatosis neonatal Estenosis aórtica	Transfusión de concentrados de eritrocitos en la vena umbilical Mantenimiento materno con metadona Resección intraútero u obliteración vascular con catéter Sirolimus materno Cirugía fetal Demostración conceptual en embriones humanos fecundados <i>in vitro</i> previables Amniocentesis repetidas, fotocoagulación con láser de litio-aluminio granate (YAG) de los vasos compartidos Oclusión del cordón, ablación por radiofrecuencia  Reducción selectiva IgIV materna Valvuloplastia intraútero

\*Fármaco de elección (puede requerir muestreo percutáneo del cordón umbilical y administración por vena umbilical si hay anasarca). La mayoría de los fármacos se administran a la madre, con el consiguiente paso al feto.

<sup>†</sup>Se necesita una ecografía fetal detallada para detectar otras anomalías; también está indicado un cariotipo.

<sup>‡</sup>EXIT permite cirugía y otros procedimientos.

EXIT, tratamiento intraparto extrauterino; IgIV, inmunoglobulina intravenosa; (?), eficacia posible, pero no comprobada.

el plasma materno y las células fetales circulantes en la sangre materna son posibles fuentes no invasivas de material para las pruebas genéticas prenatales. Sin embargo, estas pruebas no son diagnósticas y un resultado positivo requiere que el diagnóstico se confirme mediante amniocentesis o con un análisis posnatal. No obstante, la realización del cariotipo fetal mediante el análisis de ADN del feto en el plasma materno es otro método de cribado, que es muy sensible, para la detección del síndrome de Down, con un VPP mayor que ninguna otra prueba de cribado prenatal para dicho síndrome. Ahora bien, en la actualidad, el uso de esta tecnología solo se recomienda en embarazos considerados de alto riesgo de aneuploidía.

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

### 115.7 Tratamiento y prevención de las enfermedades fetales

Kristen R. Suhrie y Sammy M. Tabbah

Véase también el capítulo 116.

El tratamiento de las enfermedades fetales depende del progreso coordinado de la precisión diagnóstica y del conocimiento de la historia natural de la enfermedad, del conocimiento de la nutrición, la farmacología, la inmunología y la fisiopatología fetales, de la disponibilidad de fármacos activos específicos que atravesen la placenta y de los procedimientos terapéuticos. La aparición de la ecografía en tiempo real, de la amniocentesis y de la cordocentesis ha permitido aplicar tratamientos específicos para enfermedades con un diagnóstico preciso (v. [tablas. 115.1 y 115.8](#)).

La administración profiláctica de inmunoglobulinas Rh(D) a las madres al inicio del embarazo y después de cada parto o aborto ha disminuido la incidencia de sensibilización de las mujeres Rh negativas por fetos Rh positivos, y gracias a esto se ha reducido la frecuencia de la enfermedad hemolítica en los hijos siguientes. En la actualidad se puede hacer un diagnóstico exacto de **eritroblastosis fetal** (v. cap. 124.2) mediante la evaluación con Doppler de la velocidad sistólica máxima de la arteria cerebral media y tratarla con transfusiones intrauterinas de concentrados de eritrocitos Rh negativos a través de un abordaje intraperitoneal o, con más frecuencia, de la vena umbilical.

Los enfoques **farmacológicos** de la inmadurez fetal consisten sobre todo en la administración prenatal de corticoides a la madre para acelerar la producción fetal de surfactante, con la consiguiente disminución de la incidencia del **síndrome de dificultad respiratoria** (v. cap. 122.3). Se ha demostrado que los agentes tocolíticos prolongan el embarazo para permitir la administración de corticoides prenatales (48 h); sin embargo, no se ha constatado un beneficio más allá de este plazo. La administración materna de sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal/neonatal se recomienda en los embarazos considerados de riesgo de parto inminente antes de las 32 semanas de gestación, debido a la evidencia que demuestra una reducción de la frecuencia de parálisis cerebral en comparación con quienes no recibieron este tratamiento.

El tratamiento de las enfermedades genéticas fetales en las que se hace un diagnóstico definitivo o de malformaciones congénitas consiste en el consejo parental multidisciplinar. En ocasiones excepcionales está indicado un **tratamiento vitamínico** en dosis altas en un error innato del metabolismo (p. ej., trastornos dependientes de la biotina) o una transfusión fetal (con concentrados de eritrocitos o de plaquetas). La **cirugía fetal** es un tratamiento bien establecido para ciertos cuadros, pero sigue siendo en gran parte experimental para otros problemas y solo se puede realizar en unos pocos centros perinatales altamente especializados (v. [tabla 115.8](#) y cap. 116). En estos casos hay que tener en cuenta el tipo de defecto y sus consecuencias, así como las implicaciones éticas para el feto y los progenitores. La **interrupción del embarazo** también es una opción que se debe comentar durante las fases iniciales del asesoramiento.

La **suplementación con ácido fólico** disminuye la incidencia y recurrencia de los DTN. Como el tubo neural se cierra durante los primeros 28 días desde la concepción, se necesitan suplementos en el momento alrededor de la fecha de la concepción para la prevención. Se recomienda que las mujeres sin antecedentes previos de DTN ingieran 400 µg/día de ácido fólico durante sus años fériles. Las mujeres con antecedentes de embarazo complicado por un DTN o un familiar de primer grado con DTN deberían recibir asesoramiento antes de la concepción e ingerir 4 mg/día de ácido fólico, empezando al menos 1 mes antes de la concepción. El enriquecimiento de los cereales con ácido fólico es una medida establecida en EE.UU. y en otros

países. No está clara la concentración óptima de ácido fólico en los cereales enriquecidos. La incidencia de DTN en EE.UU. y otros países ha disminuido significativamente desde que se aplicaron estas medidas de salud pública. El uso de fármacos antiepilepticos (ácido valproico, carbamazepina) durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de DTN. Las mujeres que toman estos fármacos deberían ingerir 1-5 mg de ácido fólico al día durante el periodo previo a la concepción.

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

## Capítulo 116

# Intervenciones y cirugía fetales

Paul S. Kingma

La posibilidad de realizar intervenciones fetales se ha considerado en muchos diagnósticos ([tablas 116.1 y 116.2](#)). Algunas han demostrado ser beneficiosas para el feto, otras se han abandonado y algunas siguen en fase de investigación.

## ÉTICA DEL TRATAMIENTO FETAL

El desarrollo de la ecografía (ECO), la RM y la ecocardiografía fetales avanzadas ha mejorado sustancialmente la capacidad de diagnosticar las enfermedades fetales en las tres últimas décadas. También se han producido avances en anestesia materna y tocólisis, una reducción de la morbilidad materna y el desarrollo de la cirugía fetal (equipamiento específico, mejor experiencia clínica del equipo de asistencia fetal y construcción de centros de tratamiento fetal modernos). Sin embargo, la cirugía fetal sigue siendo controvertida y cada vez que se trata este tema hay que prestar una especial atención a los conflictos éticos inherentes a estos procedimientos.

A diferencia de la mayoría de los procedimientos quirúrgicos, la cirugía fetal debe tener en cuenta dos pacientes de forma simultánea y se deben sopesar los posibles riesgos y beneficios para el feto con los de la madre durante los embarazos actual y futuros. La **International Fetal Medicine and Surgery Society** (IFMSS) ha publicado una declaración de consenso sobre la cirugía fetal que indica lo siguiente:

1. Un candidato a cirugía fetal debe ser un feto único sin otras anomalías observadas en una ecografía de nivel II, en el cariotipo (por amniocentesis), en la concentración de  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) ni en los cultivos virales.
2. El proceso de enfermedad no debe ser tan grave que el feto no se pueda salvar ni tan leve que el niño pueda mejorar con tratamiento posnatal.
3. Se debe ofrecer un asesoramiento completo a la familia, que ha de comprender los riesgos y beneficios de la cirugía fetal y ha de aceptar un seguimiento a largo plazo para evaluar la eficacia de la intervención fetal.
4. Un equipo multidisciplinar debe estar de acuerdo en que el proceso patológico es mortal si no se interviene, que la familia comprende los riesgos y beneficios, y que la intervención fetal es apropiada.

## UROPATÍA OBSTRUCTIVA

La uropatía obstructiva se debe en la mayoría de los casos a unas **válvulas de la uretra posterior** (VUP), pero puede deberse a otros defectos, como atresia uretral, cloaca persistente, regresión caudal y síndrome de megavejiga-microcolon-hipoperistaltismo intestinal (v. caps. 555 y 556).

La uropatía obstructiva suele manifestarse en la ECO con una dilatación vesical, hidroureteronefrosis bilateral y oligohidramnios. Las formas leves de uropatía obstructiva pueden causar secuelas clínicas mínimas a corto o largo plazo. Sin embargo, la falta de diuresis fetal y el consiguiente oligohidramnios o anhidramnios en las formas más graves puede causar una **hipoplasia pulmonar** significativa, que se asocia con el fallecimiento poco después del parto en más del 80% de los recién nacidos. Los supervivientes al problema pulmonar aún presentan una mortalidad y morbilidad crónica elevadas debidas a displasia renal, insuficiencia renal y a la necesidad de tratamiento sustitutivo crónico de la función renal.

**Tabla 116.1** Diagnósticos fetales evaluados y tratados en centros fetales

Agenesia pulmonar	Linfangioma
Aneurisma de la vena de Galeno	Malformación congénita de la vía aérea pulmonar (MCVAP)
Ano imperforado	Malformación de Dandy-Walker
Anomalías en gemelos monocoríonicos	Mielomeningocele, espina bífida
Atresia duodenal	Neuroblastoma
Atresia esofágica	Obstrucción del infundíbulo de salida de la vejiga urinaria
Atresia intestinal con duplicación	Onfalocele
Atresia pulmonar con tabique ventricular intacto	Pentalogía de Cantrell
Bloqueo cardíaco completo	Quiste aracnoideo
Cloaca	Quiste intraabdominal
Derrames pleurales	Secuencia de perfusión arterial inversa gemelar
Encefalocele	Secuestro broncopulmonar (SBP)
Estenosis aórtica	Síndrome de bandas amnióticas (SBA)
EXIT para procedimiento sobre la vía aérea para SOCVAS	Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (SCIH)
Extrofia de cloaca	Síndrome de obstrucción congénita de las vías aéreas superiores (SOVAS)
Extrofia vesical	Síndrome de transfusión intergemelar
Gastrosquisis	Teratoma cervical
Gemelos siameses	Teratoma mediastínico
Hernia diafragmática congénita (HDC)	Teratoma pericárdico
Hidrocefalia	Teratoma sacrococcígeo
Hidronefrosis	Uropatía obstructiva

EXIT, tratamiento extrauterino intraparto.

**Tabla 116.2** Indicaciones y fundamentos para la cirugía intrauterina en el feto, la placenta, el cordón o las membranas

CIRUGÍA FETAL	FISIOPATOLOGÍA	FUNDAMENTO PARA LA INTERVENCIÓN INTRAUTERINA
<b>CIRUGÍA SOBRE EL FETO</b>		
1. Hernia diafragmática congénita	Hipoplasia pulmonar y sustrato anatómico para la hipertensión pulmonar	Reversión de la hipoplasia pulmonar y reducción del grado de hipertensión pulmonar; la reparación del defecto real se difiere hasta después del parto
2. Obstrucción del tracto urinario inferior	Lesión renal progresiva debido a uropatía obstructiva	Prevención de insuficiencia renal y de hipoplasia pulmonar mediante corrección anatómica o desviación urinaria
3. Teratoma sacrococcígeo	Hipoplasia pulmonar secundaria a oligohidramnios Insuficiencia cardiaca de alto gasto debida a cortocircuito AV y/o hemorragia Efectos anatómicos directos de la masa tumoral	Reducción del impacto funcional del tumor por resección de todo o parte del tumor o de su vasculatura Reducción de los efectos anatómicos por drenaje de quistes o de la vejiga
4. Lesiones torácicas ocupantes de espacio	Trabajo de parto prematuro relacionado con polihidramnios Hipoplasia pulmonar (masa ocupante de espacio) Anasarca debido a alteración del retorno venoso (compresión mediastínica)	Amniorreducción que evita complicaciones obstétricas Creación de espacio para el desarrollo pulmonar Reversión del proceso de insuficiencia cardiaca
5. Defectos del tubo neural	Lesión del tubo neural expuesto	Prevención de la exposición de la médula espinal al líquido amniótico; restauración de la presión del LCR que corrige la malformación de Arnold Chiari
6. Malformaciones cardíacas	Fistula de LCR crónica, causante de malformación de Arnold Chiari y de hidrocefalia Lesiones críticas causantes de hipoplasia o lesión irreversible al corazón en desarrollo	Reversión del proceso por corrección anatómica de la patología restrictiva
<b>CIRUGÍA DE LA PLACENTA, EL CORDÓN O LAS MEMBRANAS</b>		
7. Corioangioma	Insuficiencia cardiaca de alto gasto debida a cortocircuito AV	Reversión del proceso de insuficiencia cardiaca y anasarca fetoplacentario mediante la resección o la reducción del flujo
8. Bandas amnióticas	Efectos del polihidramnios Constricciones progresivas causantes de lesión neurológica o vascular irreversible	Prevención del síndrome de bandas amnióticas causante de deformidades y pérdida de la función
9. Gemelaridad monocoríonica anormal; transfusión intergemelar; feto acárdico y anomalías discordantes	Transfusión intergemelar causante de secuencia de oligopolihidramnios, cambios hemodinámicos; trabajo de parto y rotura de membranas prematuros; lesión intrauterina del cerebro, el corazón u otros órganos La muerte fetal intrauterina puede lesionar al cogemelo Insuficiencia cardíaca del gemelo «bomba» y consecuencias del polihidramnios Anomalía grave que suscita la cuestión de la interrupción del embarazo Fetocidio selectivo	Interrupción de la transfusión intergemelar; prevención/reversión de la insuficiencia cardíaca y/o de la lesión neurológica, incluida la muerte intrauterina; prolongación de la gestación Fetocidio selectivo para interrumpir la relación parásita, evitar las consecuencias de la muerte fetal intrauterina e impedir la interrupción de toda la gestación

AV, arteriovenoso; LCR, líquido cefalorraquídeo.

De Deprest J, Hodges R, Gratacos E, Lewi L: Invasive fetal therapy. En Creasy RK, Resnick R, Iams JD, et al, editors: *Creasy & Resnik's maternal-fetal medicine*, ed 7, Philadelphia, 2014, Elsevier (Table 35-1).

El objetivo principal de la intervención fetal en caso de uropatía obstructiva es la *restauración del volumen de líquido amniótico para evitar la hipoplasia pulmonar*. Aunque la prevención de la lesión renal progresiva también es un objetivo deseable, la eficacia de la intervención fetal a la hora de lograrla no está clara. Varios estudios han tratado de utilizar la evaluación

de la orina fetal para predecir los resultados renales en estos pacientes, pero la fiabilidad de estos marcadores ha sido decepcionante, debido a la influencia de la edad gestacional en muchos de ellos. Por tanto, la intervención fetal para la uropatía obstructiva se limita en la actualidad a los fetos con una obstrucción suficiente para causar oligohidramnios o anhidramnios.



**Fig. 116.1** Imagen ecográfica que muestra la colocación fetoscópica de una derivación vesicoamniótica transuretral en un paciente con válvulas de la uretra posterior. (Por cortesía del Dr. Foong Lim, Cincinnati Fetal Center en el Cincinnati Children's Hospital Medical Center.)

En los fetos que aún tienen una función renal adecuada y que pueden producir orina, las opciones terapéuticas consisten en la derivación vesicoamniótica, la ablación de las válvulas por cistoscopia y la vesicostomía. La **derivación vesicoamniótica** es la alternativa más frecuente y consiste en la colocación percutánea, guiada por ECO, de una derivación de tipo doble *pigtail* desde la vejiga fetal al espacio amniótico, lo que permite descomprimir la vejiga obstruida y restaurar el volumen de líquido amniótico (fig. 116.1). Aunque el concepto de la descompresión vesical es simple, puede que no siempre se logre, y muchos catéteres se desplazan a medida que el feto se desarrolla; suelen requerirse 3 cambios de catéter antes de finalizar el embarazo. La derivación vesicoamniótica puede mejorar la supervivencia perinatal, pero a costa de una insuficiencia renal a largo plazo.

La **cistoscopia fetal** es más difícil desde el punto de vista técnico que la colocación de una derivación vesicoamniótica, más invasiva, y requiere más sedación, pero tiene algunas ventajas importantes. La cistoscopia permite la visualización directa de la obstrucción y no requiere amnioinfusión. Además, cuando se visualiza la obstrucción y se confirma el diagnóstico de VUP, se pueden tratar las válvulas, lo que restaura el flujo de orina al espacio amniótico y elimina la necesidad de intervenciones fetales repetidas en la mayoría de los casos. La creación de una **vesicostomía** (abertura directa de la vejiga a través de la pared abdominal del feto) mediante cirugía fetal abierta ha mejorado la supervivencia perinatal (fig. 116.2). Sin embargo, aún se dispone de pocos datos que evalúen esta técnica y las comparaciones directas con la derivación no sugieren que existan diferencias significativas entre estas intervenciones.

### ENFERMEDAD RENAL NO OBSTRUCTIVA

La enfermedad renal fetal no obstructiva puede deberse a hipoplasia/ aplasia renal y a enfermedades genéticas como la poliquistosis renal autosómica recesiva. A semejanza de la uropatía obstructiva, el tratamiento fetal se centra en restaurar el volumen del líquido amniótico en pacientes con oligohidramnios o anhidramnios. Sin embargo, la restauración del volumen de líquido amniótico en la enfermedad renal no obstructiva requiere fuentes externas de líquido amniótico. Las opciones terapéuticas actuales consisten en la amnioinfusión percutánea seriada y la infusión de líquido por un *amnioport*. Las **amnioinfusiones seriadas** son menos invasivas como procedimiento individual, pero en la mayoría de los embarazos se requerirán infusions semanales para mantener un volumen adecuado de líquido amniótico. La amnioinfusión por un ***amnioport*** consiste en la colocación quirúrgica abierta de un catéter en el espacio amniótico que se conecta a un puerto subcutáneo extrauterino. Esto permite la infusión repetida de líquido en el espacio amniótico. El ***amnioport*** es más complejo e invasivo como procedimiento individual, pero proporciona un acceso más fiable al espacio amniótico durante todo el embarazo. Varios estudios a pequeña escala han sugerido que ambos procedimientos mejoran los resultados pulmonares y la supervivencia perinatal en niños con enfermedad renal, pero estos lactantes requerirán diálisis y, después, un trasplante renal cuando tengan un edad suficiente (2-3 años).



**Fig. 116.2** Creación de una vesicostomía fetal. La abertura uterina se cierra con grapas para evitar la hemorragia. Se inserta un catéter para reponer el líquido y mantener el volumen uterino. El feto se coloca con las piernas en la parte inferior del campo y el cordón umbilical hacia la parte superior del campo. Se crea una vesicostomía a través de la vejiga y la pared abdominal para permitir el drenaje de la vejiga obstruida y la restauración del volumen de líquido amniótico. (Por cortesía del Dr. Foong Lim, Cincinnati Fetal Center en el Cincinnati Children's Hospital Medical Center.)

### HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA

La hernia diafragmática congénita (HDC) es un defecto del diafragma fetal que provoca la herniación del contenido abdominal en el tórax y la inhibición del crecimiento pulmonar fetal (v. cap. 122.10). La HDC se produce en 1/3.000 nacimientos y puede oscilar de leve a grave. En los casos leves de HDC, la reparación quirúrgica del diafragma suele realizarse en los primeros días de vida. Los pulmones de esos recién nacidos son menores de lo normal al nacer, pero a medida que crecen, estos pacientes pueden llevar unas vidas normales y activas. En los casos graves de HDC, los lactantes presentan una hipoplasia pulmonar e hipertensión pulmonar intensas que requieren oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) en el periodo perinatal. La mortalidad es elevada en los pacientes con formas graves y los supervivientes suelen tener problemas respiratorios, de alimentación y del neurodesarrollo a largo plazo.

Los primeros intentos de intervención fetal para la HDC consistieron en la corrección quirúrgica **intrauterina** del defecto diafragmático en los fetos con HDC grave. Las tasas de supervivencia eran bajas y la mayoría de los niños fallecían durante o poco después de la cirugía fetal. Dado que las complicaciones significativas durante este procedimiento se relacionaban con la reducción del hígado incarcerado, un estudio de seguimiento comparó la reparación **posnatal** con la reparación intrauterina que se limitaba a los lactantes sin herniación torácica del hígado. El grupo de reparación fetal tenía una incidencia de parto prematuro mayor (32 frente a 38 semanas de gestación) sin una mejora de la supervivencia (75% con la reparación fetal frente al 86% con la reparación posnatal). Por tanto, los intentos de reparación intrauterina de la HDC se han abandonado.

La **oclusión** de la tráquea fetal causa crecimiento pulmonar y este método era capaz de mejorar drásticamente el crecimiento pulmonar en modelos animales de hipoplasia pulmonar. Varios grupos analizaron el uso de la oclusión traqueal fetal en la HDC. El equipo de cirugía fetal de Filadelfia evaluó tanto la ligadura traqueal fetal abierta como la oclusión traqueal endoscópica con un balón inflable. La ligadura traqueal fetal abierta se abandonó enseguida, pues la mayoría de los pacientes fallecían por complicaciones asociadas con el procedimiento o poco después del parto por insuficiencia respiratoria debida a la ausencia de maduración de las células alveolares tipo II y de producción de surfactante en los pulmones hiperinsuflados. La oclusión traqueal endoscópica con balón se evaluó después en un ensayo más amplio. La supervivencia era mejor que con la ligadura traqueal abierta, pero aún no superaba a la de los pacientes del grupo control. El desarrollo de la **oclusión traqueal fetoscópica con balón** en la HDC motivó la realización del estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico Tracheal Occlusion to Accelerate Lung Growth (TOTAL). En este ensayo, el balón se insertaba a las 27-30 semanas y se retiraba a las 34 semanas. Esta cronología se basa en la hipótesis de que la oclusión traqueal estimulará la expansión pulmonar, mientras que la retirada del balón antes del parto fomentará la maduración de las células alveolares tipo II. Los datos iniciales sugieren que esta estrategia se asocia con una incidencia elevada de parto prematuro, pero con un incremento significativo de la supervivencia. La popularidad

del uso de la oclusión traqueal fetoscópica en el tratamiento de la HDC está aumentando, pero este método en la HDC grave y moderada aún está en fase de investigación.

### MALFORMACIÓN CONGÉNITA DE LA VÍA AÉREA PULMONAR

La malformación congénita de la vía aérea pulmonar (MCVAP), denominada previamente *malformación adenomatoidea quística congénita* (MAQC), se debe a una ramificación anómala y un crecimiento hamartomatoso de las estructuras respiratorias terminales, lo que da lugar a malformaciones quísticas y adenomatoides (v. cap. 423). Aunque es infrecuente, sigue siendo la lesión pulmonar congénita más frecuente. Las MCVAP suelen producirse entre las 5 y las 22 semanas de gestación y continúan aumentando de tamaño hasta alrededor de las 26 semanas del embarazo. Si la MCVAP es lo bastante grande, puede causar una hipoplasia pulmonar significativa y, en los casos graves, anasarca fetal. El tamaño de la MCVAP se determina mediante la razón de volumen de la MCVAP (RVM), un índice que compara el volumen de la MCVAP con el perímetro de la cabeza fetal. La mayoría de los estudios indican una supervivencia >95% en los pacientes con MCVAP que no tienen anasarca y cuya RVM es <1,6, mientras que la supervivencia es mucho menor y el riesgo de anasarca es mayor en pacientes con una RVM >1,6. Si no se realiza una intervención, la MCVAP con anasarca siempre es mortal.

La **resección** fetal abierta de la MCVAP se consideró una de las primeras cirugías fetales claramente beneficiosas. Una opción menos invasiva en los pacientes fetales con MCVAP constituida por un gran quiste dominante es la inserción de una derivación toracoamniótica en dicho quiste dominante. Esto disminuye el tamaño de la MCVAP, lo que permite el crecimiento pulmonar y reduce el riesgo de anasarca. Una estrategia quirúrgica alternativa, consistente en la resección de la MCVAP en el parto mientras el

níño mantiene el soporte placentario mediante un **tratamiento intraparto extrauterino** (EXIT), también ha demostrado mejorar la supervivencia en un grupo seleccionado de pacientes.

Los fetos que reciben corticoides tienen una supervivencia mejor que aquellos en quienes se realiza una resección fetal abierta. La supervivencia se acerca al 100% en la MCVAP de alto riesgo ( $RVM > 1,6$ ) tratada con corticoides antes del inicio del anasarca y del 50% en los que han desarrollado anasarca. Por tanto, la estrategia terapéutica actual de la MCVAP se ha modificado de la resección fetal abierta a la administración de uno o varios ciclos de corticoides prenatales en los fetos con una  $RVM > 1,6$ .

### MIELOMENINGOCELE

Antes de la introducción de la reparación fetal del **mielomeningocele** (MMC), la cirugía fetal se limitaba a los diagnósticos que se consideraban mortales para el feto o el recién nacido si no se intervenía. Sin embargo, cada vez hay más datos sugestivos de que el pronóstico neurológico en el MMC se relaciona directamente con la lesión progresiva por el daño continuo que sufre la médula espinal expuesta durante el embarazo (v. cap. 609.3). Sigue existiendo controversia sobre si los riesgos maternos y fetales de la reparación fetal deberían aceptarse cuando el objetivo sea reducir la morbilidad posnatal en lugar de mejorar la supervivencia.

En los estudios iniciales, se observó que los pacientes en quienes se realizaba una reparación fetal abierta del MMC eran menos propensos a requerir una derivación **ventriculoperitoneal** (VP), lo que motivó la realización del ensayo aleatorizado prospectivo de tratamiento prenatal frente a posnatal del MMC (MOMS) (fig. 116.3). El estudio finalizó el reclutamiento en 2010, después de que 183 pacientes se asignasen de forma aleatoria y que el panel de monitorización de los datos de seguridad determinase que la cirugía prenatal tenía una ventaja clara. El ensayo MOMP demostró una reducción significativa de la necesidad de derivación VP en el grupo de reparación fetal (40% frente al 82% en el grupo de reparación posnatal). El grupo de reparación fetal tuvo una puntuación compuesta mejor de desarrollo mental y función motora a los 30 meses, pero también un riesgo mayor de parto prematuro y de dehiscencia uterina. La edad gestacional promedio en el momento del parto en el grupo de reparación fetal fue de 34 semanas, con un 10% de partos antes de las 30 semanas, frente a las 37 semanas en promedio y ningún niño nacido antes de las 30 semanas en el grupo de reparación posnatal.

La reparación abierta del MMC ha sido un avance importante, pero el riesgo de prematuridad disminuye significativamente el beneficio de este procedimiento. En teoría, la reparación fetoscópica menos invasiva del MMC, que se está desarrollando en un número limitado de centros, debería reducir la morbilidad materna y las tasas de prematuridad asociadas con la reparación fetal abierta del MMC (vídeo 116.1).



### OTRAS INDICACIONES

Las intervenciones prenatales por defectos cardíacos, como la estenosis aórtica, la estenosis pulmonar y el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (SCIH), se han utilizado para dilatar, mediante valvuloplastia con balón, las válvulas estenóticas (estenosis aórtica) con el fin de evitar un desarrollo mayor del SCIH (y crear una fisiología biventricular) (fig. 116.4) (v. cap. 458.10).

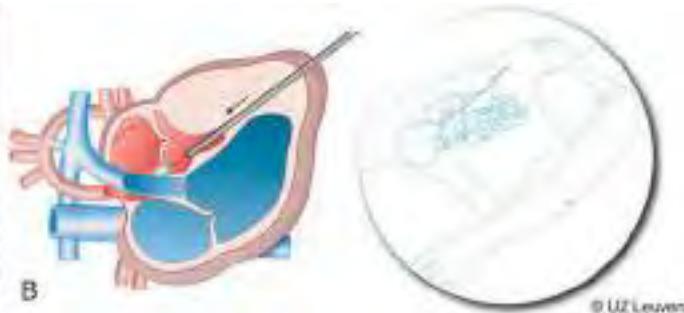
El **tratamiento con láser** se ha utilizado para tratar el síndrome de transfusión intergemelar (cap. 117.1) y las bandas amnióticas (fig. 116.5).



**Fig. 116.3** Feto durante la reparación abierta de un mielomeningocele. La abertura uterina se cierra con grapas para evitar la hemorragia. Se inserta un catéter para reponer el líquido y mantener el volumen uterino. El mielomeningocele se expone a través de la abertura uterina y se repara. (Por cortesía del Dr. Foong Lim, Cincinnati Fetal Center en el Cincinnati Children's Hospital Medical Center.)



**Fig. 116.4** **A**, Esta imagen ecográfica (derecha) es una sección transversal a nivel del tórax fetal, que muestra la proyección de cuatro cámaras en un feto con estenosis aórtica. Obsérvese que el ventrículo izquierdo (punta de flecha) está dilatado. La dilatación se produce antes del desarrollo de hipoplasia, que se puede observar (punta de flecha) en otro feto (izquierda). **B**, Representación esquemática de una valvuloplastia percutánea, en este caso, del tracto de salida del ventrículo izquierdo. (**A**, De van Mieghem T, Baud D, Devlieger R, et al: Minimally invasive fetal therapy, Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 26:711-725, 2012; **B**, copyright © UZ Leuven)





**Fig. 116.5** Secuencia de bandas amnióticas en dos fetos diferentes. **A y B**, Efectos sobre las extremidades. Las imágenes de las extremidades de un feto con secuencia de bandas amnióticas muestran varias bandas amnióticas (flechas cortas, **A** y **B**), la amputación de los dedos de las manos y de los pies (flechas largas, **A** y **B**), así como una deformidad fija de la mano en la muñeca (punta de flecha, **B**). **C y D**, Efectos sobre el tórax y el abdomen del mismo feto que en **A** y **B**. La imagen sagital (**C**) muestra un defecto de la pared toracoabdominal (flechas) con una herniación de gran parte del contenido abdominal y torácico (**H negra**) fuera del cuerpo. **H blanca**, cabeza. **D**, Imagen axial del abdomen fetal (**A**) que confirma la presencia de una gran hernia abdominal ventral (**H**), en el contexto de bandas amnióticas (flecha). **E a G**, Efectos sobre las estructuras craneofaciales en un feto distinto. **E**, Imagen coronal de la cara que muestra varias bandas amnióticas (flechas cortas) y la ausencia de visualización de la bóveda craneal. Esto provoca un aspecto craneofacial que se parece a la anencefalia (flecha larga). **F**, Se observa un gran encefalocele (flecha negra) por encima del nivel de las órbitas (flecha blanca larga) en un plano ecográfico diferente. También se observa una banda amniótica (flecha blanca corta). **G**, Imagen coronal de la porción anterior de la cara que muestra hendiduras faciales (flechas negras) debidas a bandas amnióticas. Flecha blanca corta, banda amniótica; flecha blanca larga, órbitas. **H**, Banda que construye el tobillo y que causa defectos deformativos. **I**, Seudosindactilia, amputación y disrupción de la morfogénesis de los dedos de la mano. (**A-G**, De Hertzberg BS, Middleton WD: Ultrasound: the requisites, ed 3, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig 19-22; **H e I**, De Jones KL, Smith DW, Hall BD, et al. A pattern of craniofacial and limb defects secondary to aberrant tissue bands. J Pediatr 84:90-95; 1974.)

**Tabla 116.3** Selección de los pacientes para reparación fetal

NIVEL DE CERTEZA	DIAGNÓSTICO
<b>CERTEZA DIAGNÓSTICA/CERTEZA PRONÓSTICA</b>	
Problemas genéticos	Trisomías 13, 15 o 18 Triploidía Anencefalia/acrania Holoprosencéfalia Encefaloceles grandes
Anomalías del sistema nervioso central	Acardia
Problemas cardíacos	Anomalías cardíacas inoperables Síndrome de Potter/agenesia renal Riñones multiquísticos/displásicos
Problemas renales	Poliquistosis renal
<b>INCERTIDUMBRE DIAGNÓSTICA/CERTEZA PRONÓSTICA</b>	
Problemas genéticos	Enanismo tanatofórico o formas mortales de osteogénesis imperfecta
Oligo/anhidramnios precoz e hipoplasia pulmonar	Síndrome de Potter con etiología desconocida
Anomalías del sistema nervioso central	Hidranencefalia Hidrocefalia grave congénita con crecimiento cerebral ausente o mínimo
Prematuridad	<23 semanas de gestación
<b>INCERTIDUMBRE PRONÓSTICA/MEJOR INTERÉS</b>	
Problemas genéticos	Errores del metabolismo que se prevén mortales incluso con el tratamiento disponible
Oligohidramnios moderado/anhidramnios	Insuficiencia renal que requiere diálisis
Anomalías del sistema nervioso central	Casos complejos o graves de mielomeningocele Enfermedades neurodegenerativas, como atrofia muscular espinal
Problemas cardíacos	Algunos casos de síndrome de corazón izquierdo hipoplásico Pentalogía de Cantrell (ectopia cardíaca)
Otras anomalías estructurales	Algunos casos de omfalocеле gigante Hernia diafragmática congénita grave con hipoplasia pulmonar Anasarca no inmunitario idiopático Gemelos siameses inoperables Múltiples anomalías graves
Prematuridad	23-24 semanas de gestación

De Leuthner SR: Fetal palliative care, Clin Perinatol 31:649-665, 2004 (Table 1, p 652).

## CENTROS DE MEDICINA FETAL

La utilidad de los centros de medicina fetal va más allá de la cirugía fetal. A menudo, las familias acuden a un centro fetal con un diagnóstico recién descubierto y con pocos conocimientos de lo que supone para su bebé. El **asesoramiento prenatal** por el equipo fetal puede tranquilizar a la familia ayudándola a comprender el diagnóstico y las opciones terapéuticas y desarrollando un plan terapéutico que puede incluir cirugía fetal. Algunos planes pueden requerir una monitorización más exhaustiva del feto y de la madre, seguida de partos complejos en los que participan equipos obstétricos multidisciplinares que utilizan medios materiales complejos, como los necesarios para el EXIT con ECMO, EXIT para el control de la vía aérea, EXIT para resección tumoral, parto con cateterismo cardiaco y procedimientos de soporte placentario. Otros planes pueden centrarse en el tratamiento posnatal.

No se dispone de tratamientos intrauterinos o posnatales para todos los fetos con afectación grave. En estas situaciones mortales, la planificación del tratamiento fetal proporcionará apoyo a la familia y un plan para el paritorio o cuidados paliativos en la unidad de neonatología (tabla 116.3) (v. cap. 7).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 117

# El lactante de alto riesgo

Jennifer M. Brady, Maria E. Barnes-Davis y Brenda B. Poindexter

El término *lactante de alto riesgo* se aplica a los niños que presentan un riesgo mayor de morbilidad y mortalidad neonatal; muchos factores contribuyen a que un lactante sea de alto riesgo (tabla 117.1). Los lactantes de alto riesgo se clasifican en cuatro grupos principales: lactantes prematuros, lactantes con necesidades especiales de asistencia sanitaria o con dependencia de tecnología, lactantes de riesgo debido a problemas familiares y lactantes con previsión de muerte precoz.

Todos los lactantes de alto riesgo requieren una evaluación más estrecha y/o tratamiento por médicos y profesionales de enfermería experimentados. Esto suele comenzar en el parto y continúa durante la estancia en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) (v. cap. 121). Los cuidados regionalizados de los lactantes se basan en la precisión de los cuidados que se pueden proporcionar en hospitales de distintos niveles asistenciales y en si se debería realizar su traslado (v. cap. 118). Se debe señalar que los cuidados adicionales no se interrumpen en el momento del alta de la UCIN y que muchos lactantes de alto riesgo también se benefician de recursos y del seguimiento adicionales después del alta del hospital (v. cap. 117.5).

Alrededor de 15 millones de lactantes nacen prematuros (antes de las 37 semanas de edad gestacional) cada año en el mundo, lo que supone alrededor de uno de cada diez bebés nacidos y la inmensa mayoría de los lactantes de alto riesgo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como *lactantes extremadamente prematuros* a los nacidos antes de las 28 semanas de edad gestacional, como lactantes *muy prematuros* a los nacidos entre las 28 y las 31 6/7 semanas, y como lactantes *prematuros moderados a tardíos* a los nacidos entre las 32 y las 36 6/7 semanas. El riesgo tanto de morbilidad como de mortalidad aumenta con la menor edad gestacional. La edad gestacional, el peso al nacer y el sexo son factores importantes que influyen en la mortalidad neonatal (fig. 117.1). El **máximo riesgo** de mortalidad neonatal y del lactante se produce cuando el peso al nacer es menor de 1.000 g y/o la edad gestacional es menor de 28 semanas. El **mínimo riesgo** de mortalidad neonatal se produce cuando el peso al nacer es de 3.000-4.000 g y/o la edad gestacional es de 39-41 semanas. A medida que el peso al nacer aumenta de 400 a 3.000 g y la edad gestacional se incrementa de 23 a 39 semanas, se produce una reducción logarítmica de la mortalidad neonatal. Cuando el peso al nacer supera los 4.000 g y/o la edad gestacional es mayor de 42 semanas, la incidencia de morbilidad y mortalidad neonatal aumenta.

### 117.1 Embarazos múltiples

Maria E. Barnes-Davis, Jennifer M. Brady y Brenda B. Poindexter

## GEMELOS MONOCIGÓTICOS FRENTES A DICIGÓTICOS

Resulta útil distinguir entre gemelos **monocigóticos** y **dicigóticos** a la hora de determinar la influencia relativa de la genética y del ambiente sobre la enfermedad y el desarrollo humanos. La suposición previa de que los gemelos que no son del mismo sexo son dicigóticos ya no puede considerarse cierta. La discordancia sexual, la placentalación y la determinación de la amniocidad y de la corionidad no son formas fiables de determinar la cigosidad. La determinación detallada del grupo sanguíneo, el análisis genético o la tipificación tisular (antígeno leucocitario humano) se pueden usar para el análisis de la cigosidad (una excepción es la determinación del grupo sanguíneo en casos de gemelos **químicos**, donde uno o ambos gemelos contienen líneas celulares distintas de múltiples cigotos). Aún pueden existir diferencias físicas y cognitivas entre los gemelos monocigóticos debido a otros factores. El ambiente intrauterino puede haber sido diferente. Además, puede haber diferencias en el genoma mitocondrial, en la modificación del producto del gen después de la traducción y en la modificación epigenética de los genes del núcleo en respuesta a factores ambientales.

### Examen de la placenta

Si las placas están separadas, los gemelos son **bicorióticos**, pero no necesariamente dicigóticos. Un tercio de los gemelos monocigóticos es **bicoriótico**

Tabla 117.1

Factores que se deben tener en cuenta a la hora de considerar si los lactantes tienen un riesgo alto de morbilidad o mortalidad en el periodo neonatal

#### FACTORES MATERNOS DEMOGRÁFICOS Y SOCIALES

Edad materna <16 o >40 años  
Consumo de drogas, alcohol o tabaco  
Pobreza  
Madre soltera  
Estrés emocional o físico

#### ANTECEDENTES MÉDICOS MATERNOS

Enfermedades genéticas  
Diabetes mellitus  
Hipertensión  
Bacteriuria asintomática  
Enfermedad reumatólogica (lupus eritematoso sistémico)  
Enfermedades autoinmunitarias (la inmunoglobulina G cruza la placenta)  
Medicación crónica (v. caps. 115.4 y 115.5)

#### EMBARAZOS PREVIOS

Muerte fetal intrauterina  
Muerte neonatal  
Prematuridad  
Crecimiento intrauterino retardado  
Malformaciones congénitas  
Incompetencia cervical  
Incompatibilidad con sensibilización fetomaternal, ictericia neonatal  
Trombocitopenia neonatal  
Anasarca  
Errores congénitos del metabolismo

#### EMBARAZO ACTUAL

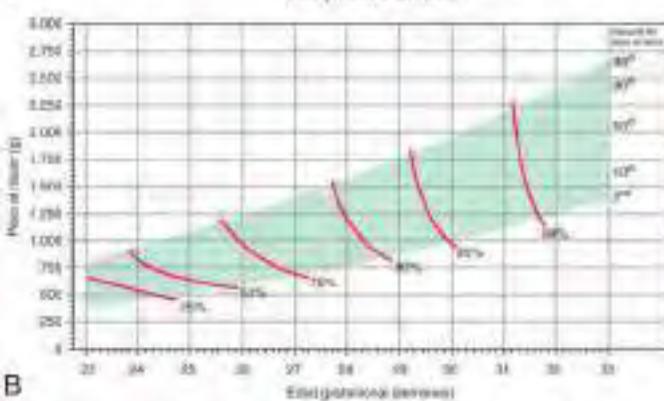
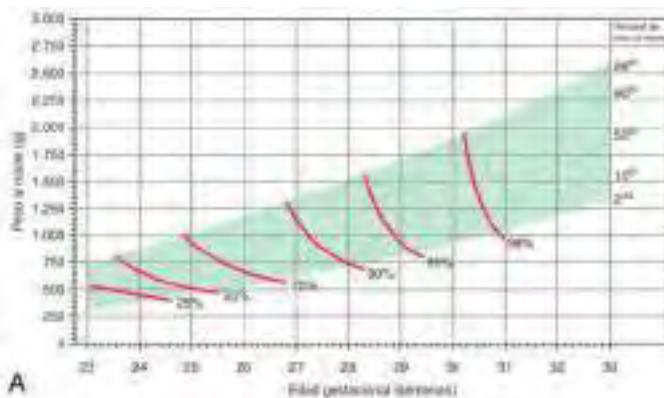
Hemorragia vaginal (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa)  
Enfermedades de transmisión sexual (colonización: herpes simple, estreptococos del grupo B, clamidias, sífilis, hepatitis B, VIH)  
Gestación múltiple  
Preeclampsia  
Rotura prematura de membranas  
Intervalo breve entre gestaciones  
Polihidramnios u oligohidramnios  
Enfermedad médica o quirúrgica aguda  
Atención prenatal inadecuada  
Estados de hipercoagulabilidad hereditarios o adquiridos  
Ecografía fetal anómala  
Tratamiento de infertilidad

#### DILATACIÓN Y EXPULSIVO

Trabajo de parto prematuro (<37 semanas)  
Posmaduros ( $\geq 42$  semanas)  
Sufrimiento fetal  
Relación lecitina:esfingomielina inmadura; ausencia de fosfatidilglicerol  
Presentación de nalgas  
Líquido teñido de meconio  
Vuelta del cordón  
Cesárea  
Parto con fórceps  
Índice de Apgar <4 a los 5 minutos

#### NEONATOS

Peso en el nacimiento <2.500 g o >4.000 g  
Nacido antes de la semana 37 o a partir de la semana 42 de gestación  
Pequeños o grandes para la edad gestacional  
Dificultad respiratoria, cianosis  
Malformaciones congénitas  
Palidez, pléthora, petequias



**Fig. 117.1** Gráfica de contorno de la supervivencia prevista según la edad gestacional, el peso al nacer y el sexo. A, Femenino. B, Masculino. Las líneas de contorno unen las combinaciones de edad gestacional y peso al nacer que tienen la misma probabilidad estimada de supervivencia. Se muestran los percentiles de peso al nacer a título informativo. Datos basados en neonatos de embarazos únicos nacidos en Reino Unido entre enero de 2008 y diciembre de 2010 que sobrevivieron al ingreso en la UCIN. (De Manktelow BN, Seaton SE, Fields DJ, et al: Population-based estimates of in-unit survival for very preterm infants, Pediatrics 131:e425-e432, 2013, Fig 2.)

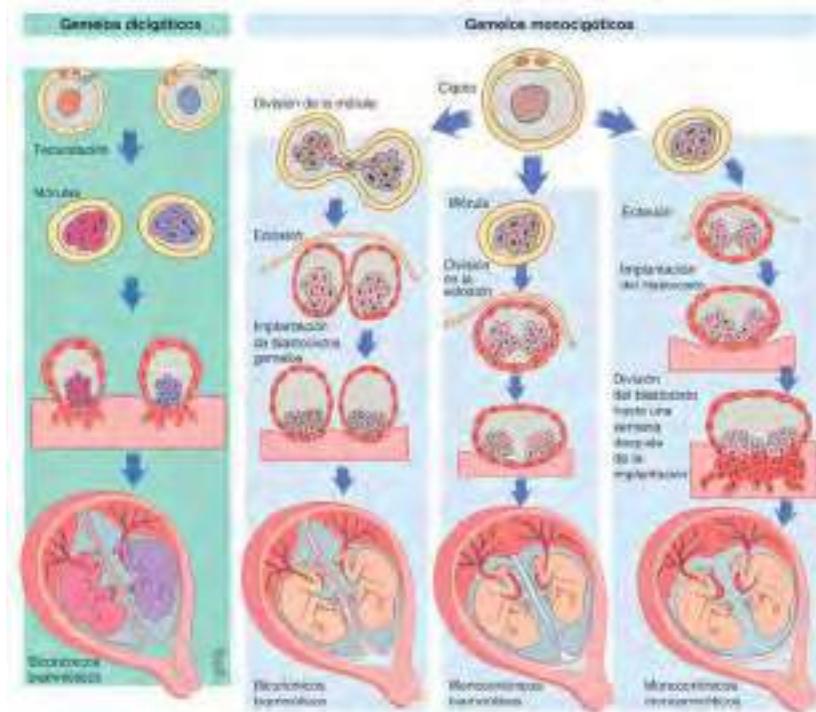
#### INCIDENCIA

La incidencia de **gemelos espontáneos** es máxima en la raza negra y en los habitantes del este de la India, seguidos de los de raza blanca del norte de Europa, y es mínima en las razas asiáticas. Las diferencias en la incidencia de gemelos a nivel mundial implican sobre todo a los gemelos dicigóticos. La incidencia de gemelos monocigóticos (3-5/1.000) no se afecta por factores raciales ni familiares. Hasta hace poco, las tasas de gemelos monocigóticos se mantenían estables entre los distintos continentes y culturas. En 2014, el informe final sobre natalidad en EE.UU. indicó una tasa de gemelaridad de 33,9 por 1.000 nacidos vivos, lo que supuso un nuevo máximo para ese país. Los aumentos de gemelos mono- y dicigóticos se han asociado con la edad materna avanzada (EMA) y el uso de técnicas de reproducción asistida (TRA). La tasa de trillizos y de nacimientos múltiples de orden superior es de 113,5 por 100.000 nacidos vivos en Estados Unidos y sigue disminuyendo. El uso de la transferencia de un único embrión en las TRA ha disminuido el número de nacimientos de trillizos y de partos múltiples de orden superior. Sin embargo, se ha descrito una duplicación de los gemelos **monocigóticos** y un aumento de gemelaridad atípica. La incidencia de gestaciones multifetales **dicigóticas** también está aumentando, lo que se atribuye al tratamiento de la infertilidad con estimulantes ováricos (clomifeno, gonadotropinas).

#### ETIOLOGÍA

Los embarazos poliovulares son más frecuentes a partir de la segunda gestación, en mujeres de edad avanzada y en familias con antecedentes de gemelos dicigóticos. Pueden deberse a la maduración simultánea de varios folículos ováricos, pero también se han descrito folículos que contienen dos óvulos como un rasgo genético que da lugar a embarazos gemelares. Las mujeres propensas a embarazos gemelares poseen concentraciones de gonadotropinas más altas. Los embarazos poliovulares son frecuentes en mujeres tratadas por infertilidad.

y **biamniótico**. Una placenta aparentemente única puede estar presente en gemelos tanto monocigóticos como dicigóticos, pero la inspección de la placenta dicigótica suele mostrar un corión distinto para cada gemelo, que cruza la placenta entre las inserciones de los cordones y los dos amnios. Las placas biconcavas separadas o fusionadas pueden tener distinto tamaño. El feto unido a la placenta o porción placentaria de menor tamaño suele ser más pequeño que el otro gemelo o puede presentar malformaciones. Es de esperar que los gemelos **monocorióticos** sean **biamnióticos**, y la placenta suele ser una masa única.



**Fig. 117.2** Teoría de la fisiología clásica de la gemelaridad. Los gemelos dicigóticos se deben a dos fecundaciones distintas, con gemelos bioriáticos biamnióticos que se desarrollan por separado para convertirse en individuos genéticamente diferentes. Los gemelos monocigóticos se deben a la división poscigótica del producto de una única fecundación. La división en los días 1-3 (hasta el estadio de mórula) produce gemelos biamnióticos bioriáticos, en los días 3-8 (durante los que se produce la eclosión del blastocisto), gemelos biamnióticos monocoriónicos, y en los días 8-13, gemelos monocoriónicos monoamnióticos. (Copyright de la ilustración © LeventEfe, CMI. [www.leventefe.com.au/](http://www.leventefe.com.au/).)

La aparición de gemelos monocigóticos parece ser independiente de factores hereditarios. La etiología de los gemelos monocigóticos se desconoce, pero hay dos teorías predominantes. En la **teoría de la fisiología clásica**, los gemelos se deben a la separación de un único conceptus. El momento de la división da lugar a una amniocidad y corionocidad distintas (es decir, cuanto antes se produce la fisiología, más probable es que los gemelos sean bioriáticos biamnióticos) (fig. 117.2). Sin embargo, esta teoría no explica varias formas de gemelaridad atípica, incluida la aparición de gemelos **monocigóticos bioriáticos biamnióticos** después de la transferencia de un único embrión en la etapa de blastocisto tardío, los gemelos monocigóticos con fenotipo discordante y los gemelos siameses con unión asimétrica. Se ha propuesto una **teoría de la fusión** alternativa de la gemelaridad para explicar esta discrepancia, en la que las masas celulares internas del trofoblastodermo se fusionan después de la etapa inicial de división en dos células (fig. 117.3).

### GEMELOS ATÍPICOS

Los **gemelos unidos** (gemelos siameses, 1/50.000 embarazos y 1/250.000 nacidos vivos) son **monocigóticos** obligatorios. En teoría, se deben a la fisiología posterior de un único cigoto (10-14 días) o a la fusión de dos cigotos (según se ha propuesto para los gemelos siameses unidos de forma asimétrica). La mayoría de los gemelos unidos son mujeres. El pronóstico de los gemelos unidos de forma simétrica depende de la posibilidad de separación quirúrgica, que depende a su vez del grado en el que se comparten los órganos vitales. La localización de la conexión varía: toracoofalápagos (28% de los gemelos unidos), toracópagos (18%), omfalópagos (10%), craneópagos (6%) y duplicación incompleta (10%). El término *gemelo parásito* se ha usado históricamente para describir al miembro más pequeño y con un desarrollo menos completo de un par de gemelos unidos; este gemelo *parásito* suele fallecer en la etapa embrionaria, pero sigue estando vascularizado por el gemelo *independiente* superviviente (el *autocito*). En los gemelos siameses unidos de forma asimétrica en los que un gemelo es dependiente del sistema cardiovascular del autocito intacto (gemelos exoparásitos, 1 por millón de nacidos vivos), la supervivencia del autocito depende de la posibilidad de resear al gemelo exoparásito. En los **gemelos endoparásitos** (*fetus in fetu*, 1 de cada 500.000 nacidos vivos) en los que un feto (o más) está presente

como una masa benigna en el autocito, la supervivencia de este último no se ve afectada.

La **superfecundación**, o fecundación de un óvulo mediante inseminación después de que otro óvulo ya haya sido fecundado, y la **superfetación**, o fecundación y posterior desarrollo de un embrión cuando existe ya un feto en el útero, intentan explicar las diferencias de tamaño y aspecto que algunos gemelos presentan al nacer.

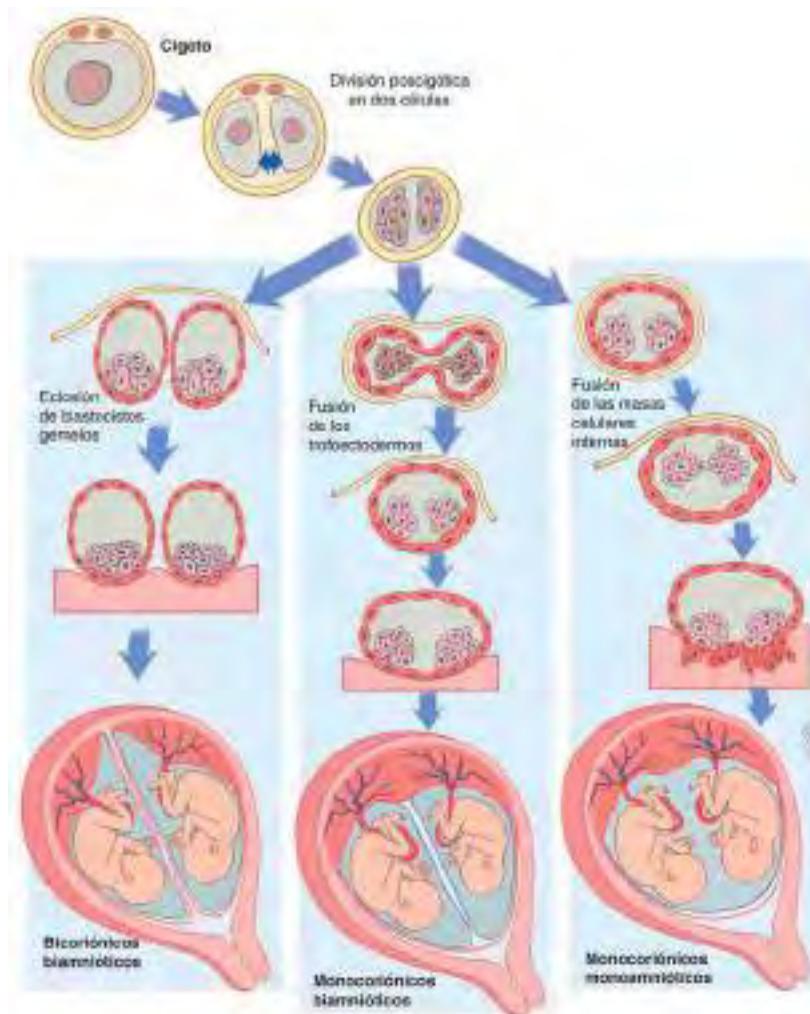
### COMPLICACIONES

Entre los problemas de la gestación gemelar están el polihidramnios, la hiperemesis gravídica, la preeclampsia, la rotura prematura de membranas (RPM), los vasos previos, la inserción velamentosa del cordón umbilical, la presentación anormal (nalgas) y el parto prematuro. Los gemelos **monoamnióticos** presentan una mortalidad elevada debido a la obstrucción circulatoria secundaria al entrecruzamiento de los cordones umbilicales.

Cuando se compara con el gemelo nacido en primer lugar, el segundo corre un riesgo mayor de síndrome de dificultad respiratoria y asfixia. Los gemelos están expuestos al riesgo de desarrollar crecimiento intrauterino retardado, síndrome de transfusión intergemelar y malformaciones congénitas que afectan sobre todo a los gemelos **monocigóticos**. Las anomalías se deben a *deformación* por compresión del útero debida al hacinamiento (luxación de cadera), a la comunicación vascular con embolias (atresia ileal, porencefalía, aplasia cutánea) o sin embolias (gemelo acárdico) y a factores desconocidos (gemelos unidos, anencefalia, mielomeningocele).

### SÍNDROMES GEMELARES (TRAP, STIG)

Las anastomosis vasculares placentarias son muy frecuentes en los gemelos **monocoriónicos**. En las placas monocoriónicas, la vascularización fetal suele estar comunicada, a veces de forma muy compleja. Suelen estar equilibradas para que ninguno de los gemelos sufra. Las comunicaciones arterioarteriales cruzan sobre las venas placentarias y, cuando hay anastomosis, la sangre puede ir fácilmente de un lecho vascular fetal al otro. También se reconocen con facilidad las comunicaciones venovenosas, aunque son menos frecuentes. La combinación de anastomosis arterioarteriales y venovenosas



**Fig. 117.3 Teoría de la fusión de los gemelos monocigóticos.** La división se produce en la etapa poscigótica de dos células, de las que cada una formará un individuo distinto. Si los blastocistos gemelos eclosionan juntos de la zona polúcida, se desarrollarán gemelos biconiocíticos biamnióticos. Si los dos trofoectodermos se fusionan antes de la eclosión y las masas celulares internas están separadas en el interior del trofoectodermo compartido, se producirán gemelos monocionicos biamnióticos. Si las masas celulares internas se fusionan y se separan después, se producirán gemelos monocionicos monoamnióticos. (Copyright de la ilustración © LeventEfe, CMI. [www.leventefe.com.au](http://www.leventefe.com.au).)

se observa en los **gemelos acárdicos**. Esta rara malformación letal (1/35.000) es secundaria al **síndrome de perfusión arterial inversa gemelar (TRAP, twin reversed arterial perfusion)**. Se puede usar la ablación intrauterina de las anastomosis con radiofrecuencia o con láser, o la oclusión del cordón para tratar la insuficiencia cardíaca del gemelo superviviente. Sin embargo, se ha descrito la muerte del autocito hasta en el 75% de los casos. En algunos casos, un cordón umbilical puede originarse del otro después de abandonar la placenta, y el gemelo unido al cordón secundario suele presentar malformaciones o muere en el útero.

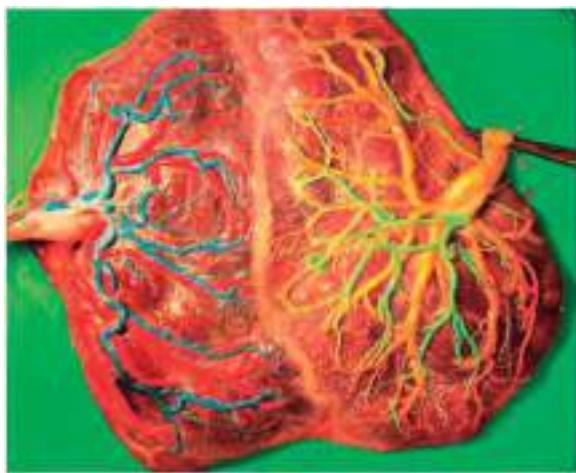
En el **síndrome de transfusión intergemelar (STIG)**, una arteria de uno de los gemelos lleva sangre que drena en la vena del otro de forma aguda o crónica. Este último feto desarrolla polihidramnios, se vuelve pletórico y adquiere un tamaño mayor para la edad gestacional, mientras que el primero tiene oligohidramnios, es anémico y pequeño (fig. 117.4). El STIG es más frecuente en gemelos monocigóticos y afecta hasta al 30% de los gemelos monocionicos. El polihidramnios materno en un embarazo gemelar sugiere un STIG. Se puede salvar la vida si se prevé esta posibilidad, preparándose para transfundir al gemelo donante o para extraer sangre del receptor. La muerte intrauterina del donante puede provocar la formación generalizada de trombos de fibrina en las pequeñas arteriolas del gemelo receptor, posiblemente secundaria a la transfusión de sangre rica en tromboplastina procedente del feto donante que se está macerando. El gemelo superviviente puede desarrollar coagulación intravascular diseminada (CID). En la tabla 117.2 se enumeran los cambios más frecuentes asociados con un cortocircuito amplio. El tratamiento de este problema que conlleva una alta mortalidad consiste en la administración materna de digoxina, amniorreducción radical

**Tabla 117.2** Cambios característicos en los gemelos monocionicos con cortocircuitos arteriovenosos placentarios no compensados

<b>GEMELO DEL LADO</b>	
<b>Arterial: donante</b>	<b>Venoso: receptor</b>
Prematuridad	Prematuridad
Oligohidramnios	Polihidramnios
Prematuro pequeño	Anasarca
Malnutrido	Prematuro grande
Pálido	Bien nutrido
Anémico	Pletórico
Hipovolemia	Policítico
Hipoglucemia	Hipervolémico
Microcardia	Hipertrofia cardíaca
Glomerulos pequeños o normales	Disfunción miocárdica
Arteriolas de pared fina	Insuficiencia tricuspidea
	Obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho
	Glomerulos grandes
	Arteriolas de pared gruesa



**Fig. 117.4** Representación de las evaluaciones del riesgo en el primer trimestre para el desarrollo de crecimiento discordante, síndrome de transfusión intergemelar (STIG) o muerte intrauterina. La discordancia del líquido amniótico en el primer trimestre solía corresponder a una máxima profundidad de las bolsas verticales  $\leq 3$  cm en una bolsa y  $\geq 6,5$  cm en la otra. Existía una discordancia de la longitud craneocaudal (LCC) si la diferencia era  $\geq 12$  mm. (De Lewi L, Gucciardo L, Van Mieghem T, et al: Monochorionic diamniotic twin pregnancies: natural history and risk stratification, Fetal Diagn Ther 27:121-133, 2010.)



**Fig. 117.5** Placenta de un síndrome de transfusión intergemelar teñida con un colorante después de un tratamiento con la técnica de Solomon. Se utilizó un colorante azul y verde para teñir las arterias, y uno rosa y amarillo para teñir las venas. Después de identificar y coagular cada anastomosis individual, todo el ecuador vascular se coagula desde un margen placentario al otro. (De Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, et al: Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomized controlled trial, Lancet 383:2144-2150, 2014, Fig 3.)

del polihidramnios, terminación gemelar selectiva y, en la mayoría de los casos, ablación de la anastomosis con láser o fetoscópica (fig. 117.5).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico prenatal de embarazo gemelar se sospecha cuando el tamaño del útero es mayor que el esperado para la edad de gestación, cuando se ausultan dos corazones fetales y los valores de  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) o de gonadotropina coriónica humana (hCG) en el suero materno están muy elevados. El diagnóstico se confirma mediante ecografía. La exploración física de los gemelos es necesaria, pero no suficiente, para determinar la cigosidad de los gemelos. Cuando existen anomalías congénitas o si hay que

plantear una transfusión o trasplante, se deberían realizar pruebas genéticas de cigosidad. Aunque las pruebas prenatales no invasivas cada vez son más frecuentes, los resultados deberían interpretarse con cautela en los embarazos múltiples hasta que se establezcan mejor otros hallazgos adicionales.

## PRONÓSTICO

La mayoría de los gemelos son prematuros y las complicaciones maternas del embarazo son más frecuentes que en las gestaciones únicas. El riesgo de los gemelos suele asociarse a la transfusión intergemelar, a las TRA y al crecimiento discordante de comienzo precoz. Como la mayoría de los gemelos son prematuros, su mortalidad global es más elevada que la de los recién nacidos de embarazos únicos. La mortalidad perinatal de los gemelos es cuatro veces superior a la de los embarazos únicos y los gemelos **monocoriónicos** tienen un riesgo particularmente alto. La probabilidad de entrelazamiento de los cordones es mayor en los gemelos **monoamnióticos**, lo que puede provocar asfixia. Los gemelos tienen un riesgo mayor de malformaciones congénitas, y hasta el 25% de los gemelos monocigóticos están afectados. En teoría, el segundo gemelo corre mayor riesgo de anoxia que el primero, ya que la placenta puede separarse después del nacimiento del primer gemelo y antes de que nazca el segundo. Además, el expulsivo del segundo suele ser más difícil, ya que su presentación puede ser anómala (nalgas, enredados), el tono uterino puede haber disminuido o el cuello uterino puede empezar a cerrarse después del nacimiento del primero.

La mortalidad de los trillizos o de gestaciones múltiples de orden superior se asocia a un riesgo elevado de mortalidad o de deterioro del desarrollo neurológico cuando se compara con la de los embarazos únicos o gemelares con un peso extremadamente bajo al nacer (PEBN), después de controlar por la edad gestacional. La mortalidad para las gestaciones múltiples de cuatro o más fetos es extraordinariamente alta para cada feto. Debido a este pronóstico sombrío, se ha propuesto como alternativa terapéutica una reducción fetal selectiva. Los gemelos **monocigóticos** tienen un riesgo mayor de muerte intrauterina de uno de los gemelos. El gemelo que sobrevive corre mayor riesgo de parálisis cerebral y de otras secuelas del desarrollo neurológico.

## TRATAMIENTO

El diagnóstico prenatal permite al obstetra y al pediatra prever el nacimiento de niños de alto riesgo debido a la gemelaridad. El riesgo de gestaciones múltiples secundarias a la aplicación de TRA puede reducirse mediante transferencias de un solo embrión. Además, el parto programado de los gemelos a las 37 semanas (o antes para los gemelos **monocoriónicos monoamnióticos**) disminuye la tasa de complicaciones, tanto para los fetos como para la madre. Asimismo, en los embarazos gemelares de 32 a 39 semanas de gestación, se

prefiere el parto vaginal programado si el primer gemelo está en presentación cefálica. La observación estrecha y la asistencia por un equipo pediátrico están indicadas en el periodo neonatal inmediato, de modo que se pueda comenzar un tratamiento precoz de la asfixia o del síndrome de transfusión fetal. La decisión de llevar a cabo una transfusión sanguínea inmediata en un «gemelo donante» sumamente anémico o de una exanguinotransfusión parcial en un «gemelo receptor» debe basarse en el juicio clínico.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 117.2 Lactantes extremadamente prematuros y muy prematuros

Jennifer M. Brady y Brenda B. Poindexter

Tradicionalmente, la fecha probable de parto se establece 280 días después de la fecha de la última regla (FUR). Sin embargo, solo el 4% de las mujeres embarazadas dan a luz a los 280 días y solo el 70% lo hace con un margen de 10 días alrededor de dicha fecha.

La OMS define como **prematuros** a los neonatos que nacen antes de la semana 37 a partir del primer día de la FUR. Los que nacen antes de las 28 semanas de gestación son **extremadamente prematuros**, también se denominan **recién nacidos de edad gestacional extremadamente baja**, mientras que los nacidos entre las 28 y 31 6/7 son **muy prematuros**. Los recién nacidos prematuros moderados y tardíos (nacidos entre las 32 y las 36 6/7 semanas de gestación) se comentan en el capítulo 117.3.

Además de la clasificación por la edad gestacional, la clasificación también se basa en el peso al nacer. El **peso extremadamente bajo al nacer (PEBN)** corresponde a los lactantes con un peso al nacer menor de 1.000 g, el **peso muy bajo al nacer (PMBN)** describe a los lactantes menores de 1.500 g y el **peso bajo al nacer (PBN)** corresponde a los que pesan menos de 2.500 g al nacer. El peso al nacer suele ser un sustituto de la edad gestacional, pero en los casos de crecimiento intrauterino retardado (CIR) y de lactantes pequeños para la edad gestacional (PEG), el peso al nacer puede no corresponderse a veces con la edad gestacional real (v. cap. 117.4).

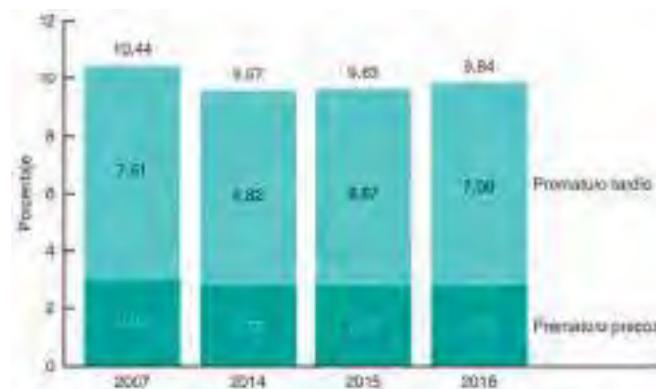
### INCIDENCIA

El **parto prematuro**, es decir, antes de las 37 semanas de gestación, es bastante frecuente. En todo el mundo, se producen alrededor de 15 millones de partos prematuros al año. En Estados Unidos, alrededor del 10% de todos los partos son prematuros. Después de un periodo de incremento de las tasas de parto prematuro en Estados Unidos, se alcanzó un máximo del 10,44% en 2007. Desde 2007 hasta 2014, se ha producido una disminución lenta pero constante de los partos prematuros, hasta el 9,57% en 2014. Los datos preliminares muestran que los partos prematuros han aumentado ligeramente desde 2014, pues el 9,84% de todos los partos en EE.UU. en 2016 fueron prematuros, con un aumento desproporcionado de los partos prematuros tardíos (fig. 117.6). La mayoría de los partos prematuros en 2016 fueron de lactantes prematuros tardíos (alrededor del 72%) y el 28% restante correspondió a niños extremadamente prematuros o prematuros precoces.

### ETIOLOGÍA

A pesar de la frecuencia de los partos prematuros, suele ser difícil determinar una causa específica. La etiología del parto prematuro es multifactorial y abarca una interacción compleja entre factores fetales, placentarios, uterinos y maternos. En el contexto de las anomalías maternas o fetales que favorecen un parto precoz, así como de las patologías placentarias y uterinas, en ocasiones se pueden identificar causas de parto prematuro (tabla 117.3).

Sin embargo, la mayoría de los partos prematuros son *espontáneos*, sin una causa identificable. La edad materna más avanzada, una salud materna peor, los antecedentes de parto prematuro, un intervalo corto entre embarazos y un nivel socioeconómico (NSE) más bajo se han asociado con parto prematuro. También existen disparidades raciales, que parecen persistir cuando se tiene en cuenta el NSE. En estudios poblacionales a gran escala, también se han observado asociaciones entre la genética materna y el parto prematuro. La duración de la gestación y el parto prematuro real se han asociado con variantes genéticas del genoma materno. Muchos de estos genes intervienen en la regulación del receptor de estrógenos, el desarrollo uterino, la nutrición materna o la reactividad vascular. Además, los transcritos de ARN libres en la sangre materna también pueden ser útiles para predecir el parto prematuro.



NOTAS: La edad gestacional se mide en semanas completas, según la estimación obstétrica. Los partos prematuros precoces son los que se producen antes de las 32 semanas; y los prematuros tardíos son los que tienen lugar a las 34-36 6/7 semanas. La cifra puede que no sume el 100 debido al redondeo.

FUENTE: NCHS, National Vital Statistics System.

**Fig. 117.6** Tasas de partos prematuros en Estados Unidos en 2007, 2014, 2015 y 2016 (provisional). Se produjo un aumento reciente de la tasa de partos prematuros de 2014 a 2016. La tasa de partos prematuros se subdivide en partos prematuros precoces (antes de 32 semanas) y partos prematuros tardíos (nacimiento a las 34-36 6/7 semanas). (De Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJK, et al: Births: provisional data for 2016, Vital Statistics Rapid Release 2017; 1-21, Fig 4.)

**Tabla 117.3** Factores de riesgo identificables de parto prematuro

#### FETALES

Sufrimiento fetal  
Gestación múltiple  
Eritroblastosis  
Anasarca no inmunitario

#### PLACENTARIOS

Disfunción placentaria  
Placenta previa  
Desprendimiento de placenta

#### UTERINOS

Útero bícorne  
Incompetencia del cuello uterino (dilatación prematura)

#### MATERNOS

Parto prematuro previo  
Preeclampsia  
Raza negra  
Enfermedades médicas crónicas (cardiopatía cianótica, enfermedad renal, enfermedad tiroidea)  
Intervalo breve entre gestaciones  
Infección (*Listeria monocytogenes*, estreptococos del grupo B, infecciones urinarias, vaginosis bacteriana, corioamnionitis)  
Obesidad  
Drogadicción (cocaína)  
Edad materna joven o avanzada

#### OTROS

Rotura prematura de las membranas  
Polihidramnios  
Iatrogénicas  
Técnicas de reproducción asistida  
Traumatismo

### VALORACIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL

Cuando los cuidados prenatales han sido insuficientes o si existen discrepancias entre el peso al nacer y la edad gestacional prevista al nacer, suele ser útil valorar a los lactantes al nacer para determinar la edad gestacional estimada. La exploración y la valoración son necesarias para distinguir a los lactantes PEG y con CIR de los lactantes prematuros. Cuando se comparan con los recién nacidos prematuros de peso adecuado, los que presentan CIR tienen un peso menor al nacer y puede parecer que la cabeza es des-

## Madurez física

	-1	0	1	2	3	4	5
Piel	Muy fina, blanca, transparente	Grisácea, roja, translúcida	Las venas visibles	Diamantes superficiales y/o enfermas, pocas venas	Grietazos, gruesas y/o largas, venas dilatadas	Pueden, grietas profundas, no venas	Convolutas, grietas, amargas
Lágrima	Ausente	Estático	Abundante	Dilatado	Ancho en el borde	La mayor parte en borde	
Superficie plantar	Delgado a los dedos (0-5 mm) <10 mm (-2)	>5 mm, gruesa, >10 mm (-2)	Marcas rojas débiles	Solo surco transverso anterior	Surcos en 2/3 anteriores	Surcos en toda la planta	
Mamás	Inapreciables	Apéndice perceptible	Areola plana sin nájoles	Areola redondeada, relieve de 3-5 mm	Areola elevada, relieve de 3-4 mm	Areola gruesa, relieve de 5-10 mm	
Ojos abiertos	Fispados, fisiognomía suave (-1), fisiognomía (-2)	Fispados, abierto, pestañas curvadas, pliegues	Relajados, fisiognomía suave, mirando hacia el recipiente	Relajados, cerrados, mirando hacia el pliegue y del recipiente	Relajados, cerrados, mirando hacia el pliegue	Cerrados, grueso, párpados ancha y firme	
Gomatas rectas finas	Escreto blanquecino	Escreto viscoso, pegajoso	Relajadas en la mitad superior del cordón umbilical, se seca rápidamente	Tensas en descenso, arrugas profundas	Tensas en descenso, arrugas profundas	Tensas, pegajosas, arrugas profundas	
Gomatas hervorosas	Clorofila prominentes, labios blancos	Clorofila prominentes, labios rosados	Lábios prominentes, labios rosados aumentados	Lábios mayores y menores, articulación prominente	Lábios mayores y menores, articulación prominente	Lábios mayores y menores, articulación alrededor de la boca	

**Fig. 117.7** Criterios físicos de madurez. La puntuación New Ballard ampliada abarca a los lactantes extremadamente prematuros y se ha retocado para mejorar la precisión en los lactantes más maduros. (De Ballard JL, Khouri JC, Wedig K, et al: New Ballard score, expanded to include extremely premature infants, J Pediatr 119:417-423, 1991.)

## Clasificación de madurez

Puntuación	Semanas
-10	20
-5	22
0	24
5	26
10	28
15	30
20	32
25	34
30	36
35	38
40	40
45	42
50	44

**Fig. 117.9** Clasificación de la madurez. Se han añadido las puntuaciones físicas y neurológicas para calcular la edad gestacional. (De Ballard JL, Khouri JC, Wedig K, et al: New Ballard score, expanded to include extremely premature infants, J Pediatr 119:417-423, 1991.)

## Madurez neuromuscular

	-1	0	1	2	3	4	5
Postura							
Ventana cuadrada (nujea)							
Retroceso del trazo							
Ángulo poplíteo							
Signo de la burlida							
Talón a oreja							

**Fig. 117.8** Criterios neuromusculares de madurez. La puntuación New Ballard ampliada abarca a los lactantes extremadamente prematuros y se ha retocado para mejorar la precisión en los lactantes más maduros. (De Ballard JL, Khouri JC, Wedig K, et al: New Ballard score, expanded to include extremely premature infants, J Pediatr 119:417-423, 1991.)

proporcionadamente mayor en relación con el cuerpo; los niños de ambos grupos carecen de grasa subcutánea. En ausencia de asfixia, la madurez neurológica (velocidad de conducción nerviosa) se correlaciona con la edad gestacional, a pesar del peso reducido del feto. Los signos físicos permiten calcular la edad gestacional al nacer. El sistema de puntuación de Ballard se usa con frecuencia y tiene una exactitud de  $\pm 2$  semanas respecto a la edad gestacional real (figs. 117.7 a 117.9).

## CUIDADOS GENERALES

Al nacer, las medidas generales necesarias para limpiar las vías respiratorias, iniciar la respiración, cuidar el cordón umbilical y los ojos y administrar vitamina K son las mismas tanto para los recién nacidos prematuros como para los de peso y madurez normales (v. cap. 121). También hay que prestar atención 1) al control de la temperatura corporal, monitorización de la frecuencia cardíaca y de la respiración; 2) a la administración de oxígeno, y 3) de

forma especial, a los detalles de los requisitos de fluidoterapia y alimentación. Nunca debe bajarse la guardia frente a la infección. Los procedimientos habituales aplicados a estos lactantes pueden desencadenar hipoxia. También es importante la necesidad de la participación activa y regular de los padres en el cuidado de sus hijos en el nido y la cuestión del pronóstico sobre el crecimiento y el desarrollo posteriores.

## Control de la temperatura

La regulación de la temperatura neonatal disminuye el riesgo de morbilidad y de mortalidad en los lactantes con PEBN y PMBN. Los neonatos en general, y aquellos PEBN y PMBN en mayor medida, tienen un riesgo más elevado de pérdida de calor en comparación con los niños mayores debido a la mayor proporción entre la superficie corporal y el peso, el menor grosor de la epidermis y la dermis cutáneas, la mínima grasa subcutánea y la inmadurez del sistema nervioso.

Los neonatos prematuros deberían permanecer en un **ambiente térmico neutro**. Este ambiente consiste en un conjunto de condiciones térmicas, como la temperatura del aire y de las superficies radiantes, la humedad relativa y el flujo de aire, en las que la producción de calor (medida experimentalmente mediante el consumo de oxígeno) sea mínima y la temperatura del niño se mantenga dentro de los límites normales. El ambiente térmico neutro depende del tamaño y de la edad posnatal de los neonatos; así, los niños más grandes y mayores necesitan temperaturas ambientales más bajas que los neonatos más pequeños y de menor edad. Para mantener la temperatura corporal se usan cunas térmicas radiantes o incubadoras. El calor corporal se conserva si se crean un ambiente cálido y unas condiciones adecuadas de humedad. La temperatura ambiental óptima para que la pérdida de calor y el consumo de oxígeno de un niño desnudo sean mínimos es la que mantiene la temperatura central del niño a 36,5-37,0 °C. Cuanto menor y más inmaduro sea, más alta tendrá que ser la temperatura ambiente. El calor del niño se puede mantener si se calienta el aire hasta una temperatura deseada o mediante servocontrol. Se debe controlar de forma continua la temperatura del niño para mantener la temperatura corporal óptima. Se deben fomentar los **cuidados de canguro**, con contacto cutáneo directo entre el niño y el progenitor y cubriendo al neonato con un gorrito y una manta (no tienen efectos perjudiciales sobre la termorregulación).

Resulta más fácil estabilizar la temperatura corporal si se mantiene una humedad relativa del 40-60%, ya que se reduce la pérdida de calor incluso a temperaturas ambientales bajas, se evita la sequedad y la irritación de la mucosa de la vía respiratoria, sobre todo durante la administración de oxígeno y después o durante una intubación endotraqueal, se diluyen las secreciones viscosas y se reduce la pérdida insensible de agua. El niño debe permanecer caliente y solo se sacará de la incubadora o de la cuna térmica cuando el cambio gradual a la atmósfera de la sala no provoque una alteración importante de su temperatura, coloración, actividad o signos vitales.

### Administración de oxígeno

La administración de oxígeno para disminuir el riesgo de lesión hipóxica y de insuficiencia circulatoria (riesgo de parálisis cerebral, muerte) debe sopesarse con los riesgos de hiperoxia ocular (**retinopatía de la prematuridad, RP**) y de lesión pulmonar por el oxígeno (**displasia broncopulmonar, DBP**). En los neonatos con PEBN, se deberían seguir las guías para determinar la necesidad de oxígeno durante la reanimación con el fin de mantener los límites recomendados de saturación de O<sub>2</sub> (v. cap. 121).

Después del periodo de reanimación ideal, los límites de saturación de O<sub>2</sub> ideales recomendados para los niños con PEBN deberían estar en un rango del 90-95% para la mayoría de los neonatos.

### Nutrición para el lactante de alto riesgo

La prematuridad extrema debe considerarse una urgencia nutricional. En ausencia de un soporte nutricional parenteral y enteral precoz, los déficits de proteínas y de energía aumentan con rapidez, lo que conlleva un riesgo de resultados de crecimiento y neurodesarrollo inadecuados. Los objetivos del soporte nutricional precoz para los neonatos extremadamente prematuros consisten en acercarse al ritmo y características de crecimiento de un feto normal de la misma edad posmenstrual. Para lograr este objetivo, se requiere conocer el ritmo de crecimiento intrauterino que se debe alcanzar, así como los requerimientos específicos de nutrientes de los neonatos prematuros. Las estrategias para evitar un retraso del crecimiento consisten en un método combinado de nutrición parenteral y enteral precoz, refuerzo de la leche materna y el uso de guías de alimentación estandarizadas. Además, la monitorización cuidadosa no solo de la ganancia de peso, sino también de la longitud y del perímetro cefálico utilizando las curvas de crecimiento intrauterino apropiadas, así como la consulta con un dietista neonatal experimentado, son importantes para lograr unos resultados de crecimiento óptimos.

### Nutrición parenteral precoz

Si no se administran aminoácidos intravenosos, los lactantes extremadamente prematuros pierden un 1-2% de las reservas corporales de proteínas al día. Los aminoácidos y la glucosa i.v. deben administrarse inmediatamente tras el parto. Muchas unidades emplean una solución de *inicio o de reserva* de aminoácidos y glucosa para lograr este objetivo en los lactantes de menos de 1.500 g. Se debería administrar un mínimo de 2 g/kg de aminoácidos en las primeras 24 h tras el parto, con el objetivo de suplementar al menos 3,5 g/kg en las 24-48 h posteriores al parto. Para cubrir los requisitos totales de energía, también se necesitarán lípidos i.v.

### Beneficios de la leche materna

La leche materna es la fuente preferida de nutrición parenteral para los lactantes prematuros y se asocia con una menor morbilidad hospitalaria, incluidas unas tasas menores de **enterocolitis necrotizante (ECN)**, sepsis tardía, DBP y RP grave. La alimentación con leche materna también se asocia con unos resultados mejores del neurodesarrollo a los 18 y 30 meses de edad corregida en comparación con los lactantes alimentados con fórmula para prematuros. La leche materna de donante se utiliza cada vez más cuando no se dispone de leche materna, pero suele tener un contenido menor de proteínas y energía que la leche materna de prematuros y puede dar lugar a un crecimiento subóptimo a menos que se refuerce adecuadamente. Aunque la leche materna de donante se ha asociado con una reducción de la ECN, el impacto de la leche materna de donante sobre los resultados del neurodesarrollo sigue sin estar claro.

### Nutrición enteral

Se recomienda la alimentación enteral precoz en los neonatos con PEBN y PMBN, comenzando por lo general entre las 6 y las 48 h, con algún periodo de volumen de alimentación enteral trófico/mínimo. La alimentación suele avanzarse despacio (15-30 ml/kg/día) con un objetivo de proporcionar alrededor de 110-135 kcal/kg/día y 3,5-4,5 g de proteínas/kg/día. Para lograr estos objetivos, la leche materna se debe reforzar o se puede administrar una fórmula para prematuros.

### Guías de alimentación estandarizadas

Se deberían desarrollar guías de alimentación estandarizadas que incorporen estrategias basadas en la evidencia para proporcionar nutrición parenteral y enteral en los neonatos de PEBN y PMBN, incluido un plan para el manejo de la intolerancia a la alimentación. Con independencia del protocolo específico, el hecho de tener una guía de alimentación se asocia a mejores resultados (p. ej., tiempo hasta recuperar el peso al nacer, tiempo hasta lograr la nutrición enteral completa), disminuye las tasas de sepsis tardía y ECN,

mejora el crecimiento a las 36 semanas de edad posmenstrual y reduce la duración de la hospitalización.

### Transición a la nutrición para el alta

Cuanto más prematuro sea el parto de un niño, mayor será la probabilidad de que no todos los déficits nutricionales se hayan resuelto antes del alta hospitalaria. Con independencia de la ganancia de peso durante la hospitalización inicial, existe una evidencia sólida de que la mineralización ósea es mejor si se utilizan concentraciones mayores de calcio y fósforo después del alta. Tras el alta, suele recomendarse la leche materna o la fórmula para prematuros reforzadas con una mayor concentración de proteínas, minerales y oligoelementos. Se debe elaborar una estrategia individualizada para la nutrición posterior al alta cuando el niño sale de la UCIN.

### Prevención de infecciones

Los niños extremadamente prematuros son más susceptibles a las infecciones, por lo que es necesaria una atención meticulosa para su control. Las medidas preventivas deben seguir rigurosamente las normas de lavado de manos y las precauciones universales, minimizar el riesgo de contaminación del catéter y su duración, el cuidado meticuloso de la piel, pasar a la alimentación enteral lo antes posible, la educación y formación continuada de la plantilla sanitaria, y la vigilancia del índice de infecciones nosocomiales en las unidades neonatales. Aunque no debe permitirse que nadie con una infección activa se acerque al niño, hay que sopesar los riesgos de infección y los inconvenientes de limitar los contactos entre el niño y sus familiares. Una participación precoz y frecuente de los padres en el cuidado del niño en el nido no aumenta significativamente el riesgo si se mantienen las medidas preventivas.

Es difícil prevenir la transmisión de infecciones de unos niños a otros porque, a menudo, ni los recién nacidos a término ni los prematuros manifiestan signos clínicos claros de infección al principio. Cuando se produce una epidemia en una unidad neonatal deben utilizarse salas de aislamiento, junto con las medidas habituales de antisepsia. La **higiene de las manos** es fundamental. Como los lactantes prematuros tienen una función inmunitaria inmadura, algunos desarrollarán infecciones nosocomiales aun cuando se sigan todas las precauciones.

Deben administrarse las **vacunas** habituales según el calendario vigente en función de la edad cronológica y en las dosis estandarizadas.

### INMADUREZ DEL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

Hay que tener mucho cuidado al prescribir y ajustar la posología de los fármacos para los recién nacidos prematuros (tabla 117.4). El aclaramiento renal de casi todas las sustancias excretadas por la orina está disminuido en los recién nacidos, pero todavía más en los prematuros. La tasa de filtración glomerular aumenta con el incremento de la edad gestacional, por lo que las recomendaciones en las dosis de los fármacos dependen de la edad. Para los fármacos que se excretan sobre todo por vía renal, suelen necesitarse intervalos más largos entre las dosis a medida que aumenta el grado de prematuridad. También han de administrarse con precaución y en dosis menores de las habituales los fármacos metabolizados por el hígado o que requieren una conjugación química antes de su excreción renal.

Muchos de los medicamentos aparentemente inocuos en los adultos según los estudios de toxicidad pueden ser peligrosos para los recién nacidos, sobre todo para los prematuros. Se ha demostrado que el oxígeno y varios fármacos son tóxicos para los prematuros en cantidades que no lo son para los recién nacidos a término. Por tanto, la administración (sobre todo en grandes dosis) de cualquier medicamento que no haya sido probado farmacológicamente en prematuros debe hacerse con gran cuidado y después de sopesar los riesgos y los beneficios.

### MORBILIDAD Y MORTALIDAD

La morbilidad y mortalidad neonatales son elevadas en los recién nacidos extremadamente prematuros y el riesgo aumenta con la menor edad gestacional y el peso al nacer más bajo (tabla 117.5). Los datos sobre los niños extremadamente prematuros nacidos entre 2003 y 2007 mostraron que el 42% de los neonatos con PMBN desarrolló DBP; el 12% desarrolló RP que requirió tratamiento; el 11%, ECN; el 36%, sepsis tardía; el 16%, **hemorragia intraventricular (HIV)** de grado III o IV, y el 3%, **leucomalacia periventricular (LPV)**. La mortalidad aumentaba con la menor edad gestacional, con una cifra del 94% en los recién nacidos a las 22 semanas y un 8% a las 28 semanas. En conjunto, el grupo de neonatos extremadamente prematuros tenía una mortalidad del 28%, y el 37% sobrevivió sin una morbilidad neonatal significativa.

**Tabla 117.4**

Reacciones adversas potenciales a fármacos administrados a lactantes prematuros

FÁRMACO	REACCIONES
Oxígeno	Retinopatía de la prematuridad, displasia broncopulmonar
Sulfisoxazol	Kernicterus (encefalopatía bilirrubínica)
Cloranfenicol	Síndrome del recién nacido gris: shock, supresión de la médula ósea
Análogos de la vitamina K	Ictericia
Novobiocina	Ictericia
Hexaclorofeno	Encefalopatía
Alcohol bencílico	Acidosis, shock, hemorragia intraventricular
Vitamina E intravenosa	Ascitis, shock
Detergentes fenólicos	Ictericia
NaHCO <sub>3</sub>	Hemorragia intraventricular
Anfotericina	Insuficiencia renal anúrica, hipopotasemia, hipomagnesemia
Reserpina	Congestión nasal
Indometacina	Oliguria, hiponatremia, perforación intestinal
Cisaprida	Intervalo QTc prolongado
Tetraciclina	Hipoplasia del esmalte
Tolazolina	Hipotensión, hemorragia digestiva
Sales de calcio	Necrosis subcutánea
Aminoglucósidos	Hipoacusia, toxicidad renal
Gentamicina entérica	Resistencia bacteriana
Prostaglandinas	Convulsiones, diarrea, apnea, hiperostosis, estenosis pilórica
Fenobarbital	Modificación del estado, somnolencia
Morfina	Hipotensión, retención urinaria, abstinencia
Pancuronio	Edema, hipovolemia, hipotensión, taquicardia, contracciones por vecuronio, hipotonía prolongada
Antisépticos yodados	Hipotiroidismo, bocio
Fentanilo	Convulsiones, rigidez de la pared torácica, abstinencia
Dexametasona	Hemorragia digestiva, hipertensión, infección, hiperglucemias, miocardiopatía, crecimiento disminuido
Furosemida	Hipoacusia, hiponatremia, hipopotasemia, hipocloremia, nefrocalcinosis, cálculos biliares
Heparina (no el uso profiláctico a dosis bajas)	Hemorragia, hemorragia intraventricular, trombocitopenia
Eritromicina	Estenosis pilórica

**Tabla 117.5**

Problemas neonatales asociados a la prematuridad

#### RESPIRATORIOS

Síndrome de dificultad respiratoria (enfermedad de la membrana hialina)  
Displasia broncopulmonar\*  
Neumotórax, neumomediastino; enfisema intersticial  
Neumonía congénita  
Apnea

#### CARDIOVASCULARES

Conducto arterioso permeable  
Hipotensión  
Bradicardia (con apnea)

#### HEMATOLÓGICOS

Anemia (de comienzo precoz o tardío)

#### GASTROINTESTINALES

Disfunción gastrointestinal: motilidad deficiente  
Enterocolitis necrotizante\*  
Hiperbilirrubinemia: directa e indirecta  
Perforación gastrointestinal aislada espontánea

#### METABÓLICOS-ENDOCRINOS

Hipocalcemia  
Hipoglucemias  
Hiperglucemias  
Acidosis metabólica  
Hipotermia  
Eutiroïdismo con valores de tiroxina bajos  
Osteopenia

#### SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Hemorragia intraventricular\*  
Leucomalacia periventricular\*  
Crisis comiciales  
Retinopatía de la prematuridad\*  
Hipoacusia  
Hipotonía

#### RENALES

Hiponatremia  
Hipernatremia  
Hipopotasemia  
Acidosis tubular renal  
Glucosuria renal  
Edema

#### OTROS

Infecciones\* (congénitas, perinatales, nosocomiales: bacterianas, virales, micóticas, protozoarias)

\*Morbilidades neonatales principales.

aumentó del 30% en 2000-2003 al 36% en 2008-2011. El porcentaje de supervivientes sin deterioro del desarrollo neurológico aumentó del 16 al 20% en este mismo periodo. Sin embargo, la prematuridad extrema aún se asocia con un riesgo significativo tanto de mortalidad como de morbilidades neonatales importantes. Para los neonatos que sobreviven al alta, la prematuridad, así como las morbilidades neonatales, conllevaban un riesgo mayor de retrasos del desarrollo neurológico a medida que crecen (v. cap. 117.5).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

### 117.3 Lactantes prematuros moderados y tardíos

Jennifer M. Brady y Brenda B. Poindexter

La OMS define el **parto prematuro moderado o tardío** como aquel que tiene lugar entre las 32 y las 36 6/7 semanas de edad posmenstrual (EPM). Además, el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) define a los neonatos **prematuros tardíos** como aquellos nacidos entre las

En otro estudio, se observó que la morbilidad y mortalidad en los neonatos de PMBN disminuyó entre 2000 y 2009. Este estudio se limitó a neonatos nacidos vivos con un peso al nacer de 500-1.500 g. Para los lactantes nacidos en 2009, en el estudio se observó una mortalidad del 12,4%; el 28% de los lactantes desarrolló DBP; el 7%, RP grave; el 5%, ECN; el 15%, sepsis tardía; el 6%, HIV grado III o IV, y el 3%, LPV. El 51% sobrevivió sin una morbilidad neonatal significativa.

Los resultados pueden que estén mejorando ligeramente con el tiempo; la supervivencia en los lactantes nacidos a las 22-24 semanas de gestación

34 y las 36 6/7 semanas de EPM. Por tanto, la mayoría de los autores definen a los neonatos prematuros moderados como los nacidos entre las 32 y las 33 6/7 semanas de EPM.

### RECIÉN NACIDO PREMATURO MODERADO

Los neonatos prematuros moderados aún están en riesgo de presentar la mayoría de las morbilidades posnatales, aunque en menor medida que los neonatos muy prematuros. Entre estas morbilidades se incluyen, entre otras, los problemas de alimentación, la pérdida de peso, el síndrome de dificultad respiratoria, el riesgo de ECN y las dificultades de termorregulación. Se cree que los neonatos prematuros moderados con un peso al nacer > 1.500 g y una evolución sin incidencias en la UCIN tienen un riesgo mínimo de HIV y no necesitan una ecografía craneal de forma rutinaria. Se han realizado pocas investigaciones sobre los neonatos prematuros moderados como grupo aislado; en la mayoría de los casos, estos neonatos se agrupan con los lactantes muy prematuros al evaluar las complicaciones y resultados. En una cohorte de alrededor de 7.000 neonatos nacidos entre las 29 y las 33 semanas de edad gestacional, se observó en un estudio reciente que el promedio de duración de la hospitalización era de 33,3 días. En comparación con sus homólogos a término, estos recién nacidos tenían una incidencia mayor de muchas morbilidades, como DBP, sepsis precoz y tardía, ECN y LPV.

### RECIÉN NACIDO PREMATURO TARDÍO

Los neonatos prematuros tardíos suponen alrededor del 8-9% de todos los nacimientos y casi el 75% de todos los partos prematuros en Estados Unidos. Antiguamente, los neonatos prematuros tardíos se denominaban *recién nacidos casi a término* y el enfoque de su asistencia era similar al de los neonatos a término. Cada vez está más claro que los neonatos prematuros tardíos tienen una morbilidad y una mortalidad significativamente mayores, en comparación con sus homólogos a término. Los neonatos prematuros tienen una incidencia mayor de anomalías congénitas, pero incluso cuando se excluyen a estos recién nacidos, los neonatos prematuros tardíos siguen teniendo significativamente más morbilidades. Justo después del parto, los neonatos prematuros tardíos tienen un riesgo mayor de necesitar reanimación, así como una incidencia más elevada de hipoglucemia, dificultad respiratoria, apnea, dificultades de alimentación e ictericia. También tienen una tasa de rehospitalización mayor en comparación con sus homólogos a término.

Los corticoides prenatales solían recomendarse solo para las mujeres embarazadas de 24-34 semanas de gestación con riesgo de parto prematuro en los siguientes 7 días, para reducir la incidencia de muerte y de síndrome de dificultad respiratoria. En un ensayo controlado aleatorizado de mujeres en la 34-36 6/7 semana de gestación con riesgo de parto prematuro, se observó una tasa menor de complicaciones respiratorias en los recién nacidos cuyas madres recibieron corticoides prenatales. También se observó un riesgo mayor de hipoglucemia neonatal en el grupo de corticoides, pero no se constataron otras diferencias significativas. En función de estos hallazgos, el ACOG recomienda un único ciclo de corticoides prenatales para las mujeres embarazadas entre las 34 y las 36 6/7 semanas de gestación, con riesgo de parto prematuro en los siguientes 7 días, que no hayan recibido un ciclo previo de corticoides prenatales.

El periodo entre la 34 y las 36 6/7 semanas de gestación se considera crítico para el crecimiento y el desarrollo. Previamente, solían realizarse partos programados sin indicaciones médicas incluso desde las 35 semanas. *El ACOG recomienda el parto programado sin indicaciones médicas solo después de las 39 semanas de gestación en embarazos con una edad gestacional bien determinada.* Algunos estudios sugieren que los neonatos prematuros tardíos tienen un riesgo más elevado de menor preparación escolar en la guardería y un riesgo mayor de dificultades académicas en la infancia en comparación con sus homólogos a término.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 117.4 Recién nacidos a término y postérmino

Jennifer M. Brady y Brenda B. Poindexter

El ACOG subdivide a los recién nacidos a término en los subgrupos a término precoz (37-38 6/7 semanas), a término completo (39-40 6/7 semanas) y a término tardío (41-41 6/7 semanas). Muchos factores de riesgo de los neonatos a término les confieren un riesgo mayor de complicaciones, como el síndrome de aspiración de meconio (v. cap. 122.8), la enfermedad hemolítica del recién nacido (v. cap. 124.2), los recién nacidos de madre diabética (v. cap. 127.1) y el síndrome de abstinencia neonatal (v. cap. 126.1). Tanto los

neonatos pequeños para la edad gestacional (PEG) como grandes para la edad gestacional (GEG) se asocian con un mayor número de morbilidades.

### PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL Y CIR

Existe una diferencia importante entre los términos **pequeño para la edad gestacional (PEG)** y **crecimiento intrauterino retardado (CIR)**. El concepto de PEG se basa en la evaluación física de un lactante al nacer, habitualmente por un pediatra o neonatólogo. Si el peso del niño es menor del percentil 10, el neonato es PEG. El diagnóstico de PEG no diferencia entre un potencial de crecimiento biológico normal y un estado patológico o de restricción del crecimiento intrauterino. En cambio, el CIR es un diagnóstico prenatal que describe a los fetos que no alcanzan el potencial de crecimiento intrauterino. Suele diagnosticarlo un obstetra. Por tanto, no todos los neonatos con CIR son PEG y, de forma similar, no todos los lactantes que son PEG tienen CIR.

Aunque se debe conocer la diferencia entre PEG y CIR, muchos estudios evalúan los resultados posnatales en función del diagnóstico de PEG o CIR, debido a las dificultades para estandarizar una clasificación del CIR.

El CIR se asocia con problemas médicos que interfieren con la circulación y la eficacia de la placenta, con el desarrollo o el crecimiento del feto, o con la salud general y la nutrición de la madre (**tabla 117.6**). Muchos factores son comunes tanto a los neonatos prematuros como a los de PBN con CIR. El CIR se asocia con una disminución de la producción de insulina o de la acción del factor de crecimiento insulínico (IGF) a nivel del receptor. Los neonatos con defectos del receptor de IGF-1, hipoplasia pancreática o diabetes neonatal transitoria tienen CIR. Las mutaciones genéticas que afectan a los mecanismos de detección de la glucosa de las células de los islotes pancreáticos provocan una disminución de la liberación de insulina (pérdida de función del gen de glucocinasa sensora de glucosa) y dan lugar a CIR.

El CIR puede ser una respuesta fetal normal a la privación nutricional o de oxígeno, por lo que el problema no es el CIR, sino el riesgo continuo de desnutrición o hipoxia fetal. El CIR suele clasificarse como *crecimiento reducido* que es *simétrico* (afectación por igual del perímetrocefálico, de la longitud y del peso) o *asimétrico* (con respecto relativo del crecimientocefálico). El **CIR simétrico** suele iniciarse antes, en el primer trimestre del embarazo, y se asocia con enfermedades que afectan gravemente al número de células fetales, como problemas con etiología cromosómica, genética, malformativa, teratogénica, infecciosa o hipertensiva materna grave. Se debe evaluar la edad gestacional cuidadosamente en los neonatos en quienes se sospeche que tienen un CIR simétrico, porque una sobreestimación incorrecta de la edad gestacional puede dar lugar al diagnóstico de un CIR simétrico. El **CIR asimétrico** suele tener un inicio tardío, en la

**Tabla 117.6** Factores que suelen asociarse a crecimiento intrauterino retardado

#### FETALES

Trastornos cromosómicos  
Infecciones fetales crónicas (enfermedad de inclusión citomegalovirus, rubéola congénita, sifilis)  
Anomalías congénitas: complejos sindrómicos  
Radiación  
Gestación múltiple  
Hipoplasia pancreática  
Déficit de insulina (producción o acción de la insulina)  
Déficit del factor de crecimiento insulínico de tipo I

#### PLACENTARIOS

Disminución del peso de la placenta, de la celularidad o de ambos  
Disminución del área de superficie  
Placentitis de las vellosidades (bacteriana, viral, parasitaria)  
Infarto  
Tumores (corioangioma, mola hidatiforme)  
Separación placentaria  
Síndrome de transfusión intergemelar

#### MATERNOS/PATERNOS

Toxemia  
Hipertensión o nefropatía, o ambas  
Hipoxemia (altitud elevada, cardiopatía cianótica o neumopatía)  
Malnutrición (déficit de micronutrientes o macronutrientes)  
Enfermedades crónicas  
Anemia drepanocítica  
Fármacos y tóxicos (opiáceos, alcohol, tabaco, cocaína, antimetabolitos)  
Mutación de IGF2 (paterna)

segunda mitad de la gestación, conserva la velocidad de las ondas Doppler en los vasos carotídeos y se asocia a una nutrición materna deficiente o a un inicio tardío o a una exacerbación de enfermedades vasculares de la madre (preeclampsia, hipertensión crónica).

En la tabla 117.7 se enumeran los problemas de los recién nacidos con CIR. Además, en los neonatos tanto prematuros como a término, se ha demostrado que los PEG se asocian con un riesgo mayor de deterioro del desarrollo neurológico.

### RECIÉN NACIDOS GRANDES PARA LA EDAD GESTACIONAL

Los neonatos con un peso al nacer mayor del percentil 90 para la edad gestacional se denominan **grandes para la edad gestacional (GEG)**. La mortalidad neonatal disminuye a medida que aumenta el peso en el nacimiento hasta que se alcanzan los 4.000 g; la mortalidad se incrementa de nuevo a partir de ese valor. Estos niños de tamaño excesivo suelen nacer a término, pero los niños prematuros con peso elevado para su edad de gestación tienen una mortalidad mayor que la de los niños del mismo tamaño nacidos a término; la diabetes y la obesidad maternas son factores predisponentes. Algunos lactantes son constitucionalmente grandes porque sus progenitores también lo son. Los neonatos GEG, con independencia de su edad de gestación, tienen una incidencia mayor de traumatismos de parto, como lesiones de los plexos cervical y braquial, del nervio frénico con parálisis del diafragma, fracturas de clavícula, cefalohematomas, hematomas subdurales y equimosis de la cabeza y la cara. También tienen más riesgo de hipoglucemia y policitemia.

La incidencia de anomalías congénitas, sobre todo cardiopatía congénita, también es mayor en los neonatos GEG que en los nacidos a término o con un peso normal.

### RECIÉN NACIDOS POSTÉRMINO

Los recién nacidos postérmino son los que nacen después de 42 semanas de gestación, calculadas a partir de la FUR de la madre. Históricamente, cerca del 12% de las gestaciones culminaban en un parto después de las 42 semanas. Sin embargo, dado que la evidencia actual sugiere que tanto la morbilidad como la mortalidad aumentan significativamente después de las 42 semanas de gestación, se suelen realizar intervenciones obstétricas para inducir el parto antes de las 42 semanas, lo que ha disminuido la tasa de partos postérmino. La causa del parto postérmino o posmadurez se desconoce. Los neonatos postérmino suelen tener una longitud y un perímetrocefálico normales, pero pueden tener un peso más bajo si existe insuficiencia

placentaria. Los neonatos nacidos postérmino en asociación con una posible insuficiencia placentaria pueden tener varios signos físicos. La presencia de descamación, uñas largas, pelo abundante, piel pálida, facies alerta y laxitud cutánea, sobre todo alrededor de los muslos y las nalgas, les confiere un aspecto de haber perdido peso recientemente; también puede observarse una tinción meconial de las uñas, la piel, el vértex, el cordón umbilical y las membranas placentarias. Las complicaciones frecuentes de la posmadurez consisten en depresión perinatal, síndromes de aspiración meconial, hipertensión pulmonar persistente, hipoglucemia, hipocalcemia y policitemia.

Los neonatos nacidos a partir de las 42 semanas de edad gestacional tienen una mortalidad unas tres veces mayor que la de los neonatos nacidos a término. La mortalidad se ha reducido en gran medida gracias al tratamiento obstétrico. Los datos sugieren que el parto programado durante la 39.<sup>a</sup> semana de gestación para las mujeres tanto nulíparas como multíparas se asocia con menos complicaciones maternas y neonatales en comparación con las que se manejan de forma expectante.

La monitorización obstétrica cuidadosa, incluida la cardiotocografía de reposo (CTGR), el perfil biofísico (PBF), o la velocimetría Doppler, suele proporcionar una base racional para escoger entre tres posibles actitudes: no intervención, inducción del parto o cesárea. La inducción del parto o la cesárea pueden estar indicados en las primigravidas mayores que han sobrepasado el término en más de 2 semanas, sobre todo si hay evidencia de sufrimiento fetal. Los problemas médicos del recién nacido se tratan cuando surjan.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 117.5 Seguimiento de los lactantes de alto riesgo después del alta

Jennifer M. Brady y Brenda B. Poindexter

### ALTA HOSPITALARIA

Antes de que un lactante de alto riesgo esté listo para el alta hospitalaria, se deben cumplir muchos criterios (tabla 117.8). Antes del alta, la mayor parte o toda la alimentación del niño prematuro debe ser por vía oral, con lactancia materna o con biberón. Algunos lactantes frágiles desde el punto de vista médico pueden ser dados de alta con una alimentación por sonda gástrica una vez que los progenitores han recibido la formación y educación adecuadas. El crecimiento debe mostrar un aumento estable, con un objetivo de ganancia de peso de unos 30 g/día. La temperatura debería ser estable y normal cuando el niño está en una cuna abierta. Los lactantes no deben haber sufrido episodios recientes de apnea ni bradicardia que hayan requerido intervención durante al menos 5-7 días antes del alta. Se puede dar de alta a los niños estables que se recuperan de una DBP con oxígeno a través de una cánula nasal, siempre que se realice un seguimiento cuidadoso con monitorización frecuente mediante pulsioximetría domiciliaria y visitas ambulatorias. En todos los neonatos con un peso al nacer menor de 1.500 g o una edad gestacional menor de 30 semanas al nacer debería realizarse una exploración ocular para descartar una RP. En los nacidos prematuros, debería determinarse la hemoglobina o el hematocrito para evaluar una posible anemia de la prematuridad. En todos los neonatos debe realizarse una prueba de audición antes del alta. Se deben administrar las vacunaciones rutinarias según la edad cronológica antes del alta. Además, se debería administrar palivizumab a los lactantes elegibles durante la temporada de **virus respiratorio sincítial (VRS)** justo antes del alta para la profilaxis contra el VRS, con la administración continua de dosis mensuales de forma ambulatoria según se precise.

Si todos los problemas médicos importantes se han resuelto y el entorno domiciliario es adecuado, puede darse el alta a los niños prematuros cuando su peso alcance los 1.800-2.000 g, cuando tengan más de 34-35 semanas de EPM y cuando se cumplan todos los criterios previos. La educación parental, un seguimiento estrecho y la accesibilidad del médico son esenciales para los protocolos de alta precoz. Lo ideal es que los cuidadores principales del neonato tengan la oportunidad de proporcionar cuidados al niño en el hospital bajo supervisión y ayuda del personal de enfermería antes del alta al domicilio. Todos los lactantes de alto riesgo deberían realizar un seguimiento con su médico de atención primaria en los días posteriores al alta.

### SEGUIMIENTO POSTERIOR AL ALTA

#### Seguimiento médico

Incluso después del alta hospitalaria, los lactantes de alto riesgo necesitan un seguimiento médico muy estrecho. Siguen teniendo un riesgo elevado de escasa ganancia de peso y de fallo de medro. En el contexto de las enferme-

**Tabla 117.7** Problemas de los lactantes pequeños para la edad gestacional o con crecimiento intrauterino retardado\*

PROBLEMA	PATOGENIA
Muerte fetal intrauterina	Hipoxia, acidosis, infección, anomalía mortal
Asfixia perinatal	↓ Perfusion uteroplacentaria durante la dilatación ± hipoxia-acidosis fetal crónica; síndrome de aspiración de meconio
Hipoglucemia	↓ Reservas tisulares de glucógeno, ↓ gluconeogénesis, hiperinsulinismo, ↑ necesidades de glucosa por hipoxia, hipotermia, cerebro grande
Policitemia-hiperviscosidad	Hipoxia fetal con ↑ producción de eritropoyetina
Disminución del consumo de oxígeno/hipotermia	Hipoxia, hipoglucemia, efecto de la inanición, déficit de las reservas de grasa subcutánea
Dismorfología	Anomalías sindrómicas, trastornos cromosómicos-genéticos, deformación inducida por oligohidramnios, TORCH†

\*Otros problemas son la hemorragia pulmonar y aquellos comunes a los riesgos de prematuridad relacionados con la edad gestacional si nacen antes de las 37 semanas.

†Infección por toxoplasmosis, otros, rubéola, citomegalovirus, infección por herpes simple.

↑, aumentado; ↓, disminuido.

**Tabla 117.8****Criterios de preparación para el alta de los lactantes de alto riesgo**

Resolución de las enfermedades agudas potencialmente mortales
Seguimiento continuo de problemas crónicos pero estables:
Displasia broncopulmonar
Hemorragia intraventricular
Enterocolitis necrotizante después de cirugía o recuperación
Comunicación intraventricular; otras lesiones cardíacas
Anemia
Retinopatía de la prematuridad
Problemas de audición
Apnea
Colestasis
Regulación de la temperatura estable
Ganancia de peso con la alimentación oral:
Lactancia materna
Lactancia con biberón
Sonda gástrica
Ausencia de apneas significativas
Vacunas adecuadas y planificación de la profilaxis del virus respiratorio sincitial si está indicada
Cribados auditivos
Examen oftalmológico si <30 semanas de gestación o <1.500 g al nacer
Conocimientos, destreza y confianza de la madre demostrados en:
Administración de medicamentos (diuréticos, metilxantinas, aerosoles, etc.)
Empleo de oxígeno, monitores de apnea, oxímetros
Soporte nutricional:
Horario
Volumen
Preparación de fórmulas concentradas
Identificación de enfermedad y de deterioro
Reanimación cardiopulmonar básica
Seguridad del niño
Programación de derivaciones a:
Atención primaria
Consulta de seguimiento de neonatos
Terapia ocupacional/fisioterapia
Pruebas de imagen (ecografía craneal)
Evaluación y solución de riesgos sociales

Datos de la American Academy of Pediatrics y del American College of Obstetricians: *Guidelines for perinatal care*, ed 7, Elk Grove Village, IL, 2013, American Academy of Pediatrics.

dades virales, los neonatos prematuros tienen un riesgo mayor de dificultad respiratoria significativa. Los lactantes que son dados de alta a su domicilio con oxígeno necesitan un seguimiento médico muy estrecho, con visitas y evaluaciones frecuentes, a menudo con un neumólogo. En la tabla 117.9 se enumeran secuelas frecuentes de la prematuridad.

Los lactantes con una situación médica compleja son dados de alta a su domicilio con numerosas citas con especialistas para ayudar a tratar las morbilidades existentes secundarias a la prematuridad. Por ejemplo, cardiología para el tratamiento de un conducto arterioso permeable o una hipertensión pulmonar, neumología para la DBP, nefrología para la hipertensión, oftalmología para la RP, neurocirugía para la hidrocefalia y neurología para las crisis convulsivas. Estos exigentes requisitos de seguimiento pueden ser abrumadores y desalentadores para las familias. Es fundamental que estos neonatos tengan un médico de atención primaria que actúe como su «hogar médico» para ayudar a las familias a coordinar y asimilar los cuidados de todos estos especialistas.

### Seguimiento del desarrollo

Es bien sabido que los lactantes prematuros tienen un riesgo mayor de **retrasos del desarrollo** que sus homólogos nacidos a término; cuanto más prematuros, mayor es el riesgo de retraso. Además, algunas morbilidades posnatales (DBP grave, hemorragia intraventricular grado III o IV, RP grave), se asocian con un riesgo significativamente mayor de retrasos del desarrollo. Es fundamental que los lactantes prematuros sean seguidos y valorados para detectar los posibles retrasos del desarrollo y poder instaurar las intervenciones de forma precoz si se observan dichos retrasos.

Se recomienda el seguimiento del desarrollo para los lactantes nacidos antes de las 32 semanas de EPM o, como mínimo, antes de las 28 semanas de EPM y/o con menos de 1 kg de peso al nacer. El seguimiento del desarrollo

**Tabla 117.9****Secuelas de la prematuridad**

INMEDIATAS	TARDÍAS
Hipoxia, isquemia	Discapacidad intelectual, diplegia espástica, microcefalia, convulsiones, escaso rendimiento escolar
Hemorragia intraventricular	Discapacidad intelectual, espasticidad, convulsiones, hidrocefalia posthemorrágica
Lesión neurosensorial	Deterioro auditivo y visual, retinopatía de la prematuridad, estrabismo, miopía
Insuficiencia respiratoria	Displasia broncopulmonar, hipertensión pulmonar, broncoespasmo, desnutrición, estenosis subglótica
Enterocolitis necrotizante	Síndrome de intestino corto, malabsorción, desnutrición
Hepatopatía colestásica	Cirrosis, insuficiencia hepática, desnutrición
Déficit de nutrientes	Osteopenia, fracturas, anemia, fallo del crecimiento
Estrés social	Malos tratos o negligencia infantil, fallo de medro, divorcios
Otras secuelas	Síndrome de muerte súbita del lactante, infecciones, hernia inguinal, cicatrices cutáneas (tubo de tórax, ligadura de conducto arterioso permeable, infiltración intravenosa), refljo gastroesofágico, hipertensión, craneosinostosis, colelitiasis, nefrocalcinoses, hemangiomas cutáneos

en Estados Unidos se realiza en la mayoría de los casos en un **programa de seguimiento neonatal** durante los primeros 2-3 años de vida y, en algunos casos, hasta la edad escolar. Las valoraciones se centran en 5 dominios principales del desarrollo: desarrollo cognitivo, desarrollo del lenguaje, habilidades motoras finas y gruesas, desarrollo social y desarrollo emocional. Aunque existen muchas valoraciones, la más utilizada en Estados Unidos es la *Escala Bayley de desarrollo del lactante y preescolar, tercera edición*.

Se debe señalar que, al menos durante los primeros 2 años de vida, se debería utilizar la **edad corregida** del niño a la hora de determinar si existe un retraso. La edad corregida se calcula restando a la edad cronológica del niño las semanas que ha nacido prematuro. De este modo, la edad corregida tiene en cuenta la prematuridad del niño. Existe un cierto debate acerca de si la edad corregida debería seguir utilizándose después de los 2 años.

Si se determina que existe un retraso, el niño debería remitirse para recibir el tratamiento adecuado que le ayude a minimizar el retraso a medida que crece. En Estados Unidos, la ley federal contemplada en la Individuals with Disabilities Act exige que los estados proporcionen servicios de intervención precoz a los niños menores de 3 años con retraso del desarrollo. Los estados varían ampliamente en la definición del retraso y en los servicios que ofertan. La intervención precoz se asocia con una mejora de los resultados cognitivos en el primer año y la edad preescolar, pero que no se mantienen en la edad escolar. Los resultados motores mejoran en el primer año en los niños que reciben una intervención precoz, pero no se ha demostrado que esto dure hasta la edad preescolar y escolar.

Los lactantes prematuros, sobre todo los que tienen antecedentes de hemorragia intraventricular grado III o IV o LPV observada en las pruebas de imagen cerebrales, también tienen un riesgo mayor de discapacidad motora. La **parálisis cerebral** es un trastorno *no progresivo*, pero *permanente*, del movimiento y la postura causado por una alteración del cerebro inmaduro en desarrollo. Desde un punto de vista histórico, la parálisis cerebral no se diagnosticaba hasta los 18-24 meses de edad, pero las pruebas actuales, como la **Evaluación general de los movimientos** y la **Exploración neurológica neonatal de Hammersmith** son útiles para identificar a los niños con riesgo alto de parálisis cerebral entre el primer mes y el primer año de vida. Esto permite que estos niños accedan a los servicios de intervención precoz y al tratamiento a una edad más precoz, así como a un seguimiento más frecuente según precisen.

Los niños con antecedentes de prematuridad que no muestran retrasos significativos del desarrollo en el primer año de vida aún presentan un riesgo de tener más adelante discapacidades del aprendizaje, problemas de atención y disminución del rendimiento escolar. Puede que se necesite un seguimiento continuo por parte del médico de atención primaria a medida que estos niños crecen.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 118

# Transporte del recién nacido en estado crítico

Jennifer M. Brady y Brenda B. Poindexter

### ASISTENCIA NEONATAL REGIONALIZADA

El concepto de asistencia regionalizada para los recién nacidos se introdujo por primera vez en el informe *Toward Improving the Outcome of Pregnancy* de 1976 de la organización March of Dimes. Este informe y sus revisiones posteriores hacen hincapié en la importancia de proporcionar una asistencia regionalizada para los neonatos en centros con un personal y equipamiento adecuados a la gravedad de su enfermedad. Lo ideal es que el parto se produzca en un centro con el nivel de experiencia y los recursos apropiados para atender el grado de prematuridad y de enfermedad del recién nacido. Muchos estudios han demostrado que los neonatos de peso muy bajo al nacer (PMBN) (menos de 1.500 g), tienen una morbilidad y mortalidad menores cuando su parto tiene lugar en un centro con un nivel apropiado de asistencia (hospitales de **nivel III**). En un metaanálisis, la mortalidad neonatal o previa al alta era del 38% en los lactantes con PMBN atendidos en un hospital que no era de nivel III y del 23% en los que recibieron asistencia en un hospital de nivel III. Un objetivo principal del programa *Healthy People 2020* aborda este tema, con el fin de aumentar hasta el 83,7% el porcentaje de los neonatos con PMBN nacidos en hospitales de nivel III o en centros con la especialidad de perinatología. Cuando esto no sea posible, el neonato debería ser trasladado a un hospital del nivel asistencial apropiado después del parto.

### NIVELES DE ASISTENCIA NEONATAL

Aunque en Estados Unidos no existe una definición nacional formal de la asistencia neonatal, la American Academy of Pediatrics (AAP) y la organización March of Dimes han estandarizado las definiciones para los niveles I, II, III y IV. Hay que conocer los niveles asistenciales disponibles antes de poder organizar el transporte a un centro adecuado.

Un centro de **nivel I** debe ser capaz de proporcionar *asistencia neonatal básica*. Se debe disponer del equipamiento y el personal apropiados para realizar reanimación y asistencia neonatales a recién nacidos sanos a término y prematuros tardíos. Además, los centros de nivel I deben ser capaces de estabilizar a los neonatos enfermos o prematuros antes de su transporte a un nivel asistencial superior. Una unidad de neonatología de nivel I es el requisito mínimo para un hospital que proporcione asistencia de maternidad hospitalaria. Los profesionales de los centros de nivel I suelen ser pediatras, médicos de familia y profesionales de enfermería.

Además de la asistencia prestada en un centro de nivel I, las unidades de neonatología de **nivel II** también deben ser capaces de proporcionar asistencia a neonatos a término moderadamente enfermos con problemas que previsiblemente se solucionarán con rapidez. Los centros de nivel II también asisten a neonatos nacidos a partir de las 32 semanas de edad gestacional y con más de 1.500 g al nacer, por lo que deben estar acostumbrados a tratar problemas habituales en esta población, como dificultades con la alimentación oral, apnea de la prematuridad, dificultad respiratoria que requiera presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) y regulación de la temperatura. Estos centros también deben ser capaces de estabilizar a lactantes nacidos antes de las 32 semanas de gestación y con menos de 1.500 g hasta que puedan trasladarse a un centro de nivel superior, incluida la capacidad de intubar y proporcionar ventilación mecánica durante un período breve si es preciso. Además de los profesionales de los centros de nivel I, los de nivel II también suelen tener pediatras hospitalarios, neonatólogos y profesionales de enfermería neonatal.

Las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de **nivel III** están equipadas para atender a los neonatos extremadamente prematuros y con enfermedades críticas, además de los atendidos en las unidades de nivel I y II. Las unidades de nivel III deben disponer de forma continua de personal y equipamiento para tratar problemas habituales de esta población, como síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar y necesidad de nutrición parenteral total. Se debería disponer de recursos para obtener e interpretar las pruebas de imagen urgentes necesarias (p. ej., TC, ecocardiografía). Debería disponerse de subespecialistas pediátricos y cirujanos pediátricos en el propio centro o mediante consultas concertadas de antemano.

Además de la asistencia disponible en las UCIN de nivel III, las UCIN de **nivel IV** también son capaces de disponer de consultas de subespecialidades pediátricas y de realizar intervenciones quirúrgicas pediátricas de forma continua. Muchos centros de nivel IV están localizados en hospitales pediátricos regionales y también proporcionan educación divulgativa.

### TRANSPORTE DEL RECIÉN NACIDO EN ESTADO CRÍTICO

En el caso de que un neonato requiera un nivel superior de asistencia después del parto, se debe organizar su transporte a una unidad que disponga del nivel asistencial apropiado. Otras decisiones que deben tomarse antes del transporte son la composición del equipo de transporte, el equipamiento requerido para dicho transporte y el modo de transporte.

La composición del **equipo de transporte** varía según el personal disponible y las necesidades del neonato que se transporta. El equipo de transporte suele constar de al menos dos personas, que pueden ser dos profesionales de enfermería, un profesional de enfermería y un fisioterapeuta respiratorio o un profesional de enfermería y un paramédico. Además, en ocasiones, un neonatólogo, un residente de neonatología o un profesional de enfermería neonatal acompañará al equipo de transporte en el caso de neonatos en estado crítico. Un **facultativo de control médico** está disponible y en comunicación con el equipo de transporte durante todo el proceso, según se precise.

El **personal de transporte** debe ser competente en el tratamiento de problemas neonatales y complicaciones frecuentes, así como en los procedimientos neonatales. Muchos centros de nivel IV disponen de equipos especializados para el transporte neonatal. En una revisión Cochrane no se encontró evidencia que respaldase o refutase que el traslado con un equipo especializado mejorase la morbilidad o mortalidad del neonato. Dependiendo del volumen de transportes neonatales y de la composición del equipo, el personal puede tener una experiencia limitada con los transportes y procedimientos neonatales. La Section on Transport Medicine (SOTM) de la AAP recomienda el **aprendizaje basado en la simulación** como método para ayudar a lograr y mantener la competencia en los procedimientos más infrecuentes, así como para mejorar las interacciones entre los profesionales del equipo de transporte.

El **vehículo de transporte** debería estar equipado con fármacos adecuados, líquidos intravenosos (i.v.), bombonas de oxígeno, catéteres, tubos de tórax, tubos endotraqueales (TET), laringoscopios, mascarillas con bolsa y válvula, así como dispositivos de calentamiento del neonato. Debería tener una iluminación adecuada y disponer de suficiente sitio para los procedimientos urgentes, así como de equipo de monitorización. Se deben prever las necesidades adicionales para el transporte específico (p. ej., óxido nítrico).

Los modos de **transporte frecuentes** son el transporte terrestre en ambulancia y el transporte aéreo en helicóptero o en avión. La estabilidad del neonato, la distancia de viaje, el tráfico y la climatología deben tenerse en cuenta cuando se decida el modo más apropiado de transporte.

Se deben tomar medidas para **estabilizar a los neonatos** de forma oportuna antes del transporte, como asegurar la vía aérea, proporcionar oxígeno, ayudar con la ventilación del neonato, proporcionar tratamiento antimicrobiano, mantener la circulación, proporcionar un entorno cálido, comprobar la glucemia y colocar una vía i.v. o arterial, o tubos de tórax, si está indicado. La colocación adecuada de las vías y del TET debería evaluarse antes del transporte.

Los **riesgos** del transporte y el **consentimiento** para su realización deberían revisarse y hay que obtener este último de los progenitores antes del transporte. Aunque los equipos de transporte tratan de prever y prepararse para las posibles complicaciones que podrían suceder durante el transporte, existe un riesgo intrínseco de complicaciones, como el fallecimiento, si se produce una descompensación durante el transporte debido a que los recursos y el personal disponibles son limitados. Los progenitores deben ser conscientes de estos riesgos. Si el estado del neonato lo permite, se debe intentar que los progenitores vean a su hijo brevemente antes del transporte.

La **comunicación** con el equipo de transporte así como con el centro receptor es fundamental durante todo el proceso de transporte. Los ante-

cedentes neonatales disponibles, la información sobre la reanimación y la evolución hospitalaria del neonato, los datos de laboratorio y las imágenes radiológicas deberían enviarse con el equipo de transporte al hospital receptor para que sean de ayuda en la asistencia futura.

El **transporte inverso** del neonato de regreso a un centro de nivel asistencial menor se debería plantear cuando se haya logrado la estabilización después del transporte y ya no requiera el nivel de asistencia mayor disponible en el hospital receptor. El transporte de regreso al hospital de nacimiento ayuda a la utilización apropiada de los recursos, disminuye los costes asistenciales y puede fomentar más el vínculo progenitor-lactante debido a la proximidad al domicilio de la madre.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 119

# Manifestaciones clínicas de las enfermedades en el periodo neonatal

Elizabeth Enlow y James M. Greenberg

Varios trastornos que afectan al recién nacido se pueden originar en el útero, durante el nacimiento o en el periodo posnatal inmediato. Estos trastornos pueden deberse a prematuridad, malformaciones congénitas, alteración de la estructura cromosómica y enfermedades o lesiones adquiridas. El diagnóstico de las enfermedades en los recién nacidos requiere que se conozca la fisiopatología relevante y la evaluación de los signos y síntomas clínicos inespecíficos.

### MOVIMIENTOS ANORMALES

Las **convulsiones neonatales** suelen apuntar a un trastorno del sistema nervioso central (SNC), como una encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), hemorragia intracranial, ictus, anomalías cerebrales, derrame subdural, o meningitis (v. cap. 611.7). En los neonatos, las convulsiones también pueden deberse a hipocalcemia, hipoglucemias, convulsiones familiares benignas y, en raras ocasiones, dependencia de la piridoxina, hiponatremia, hipernatremia, errores congénitos del metabolismo o síndrome de abstinencia de drogas.

Las convulsiones en los neonatos prematuros suelen ser sutiles y se asocian con movimientos anormales de los ojos (*flutter*, desviación horizontal tónica, abertura ocular sostenida con fijación ocular) o de la cara (masticación, protrusión lingual); el componente motor suele corresponder a la extensión tónica de las extremidades, el cuello y el tronco. Los fenómenos neurovegetativos consisten en hipertensión y taquicardia. Los lactantes a término pueden tener movimientos focales o multifocales, clónicos o mioclónicos, pero también pueden presentar manifestaciones más sutiles de actividad convulsiva. La **apnea** puede ser la primera manifestación de la actividad convulsiva, sobre todo en los prematuros. Las convulsiones pueden alterar el desarrollo neurológico subsiguiente e incluso predisponer a la aparición de convulsiones después del periodo neonatal. Pueden observarse signos electroencefalográficos de convulsiones sin que haya manifestaciones clínicas, sobre todo en los neonatos prematuros. Si se sospecha la presencia de convulsiones, un EEG integrado por amplitud (EEG<sub>a</sub>) continuo, o, de forma más precisa, una monitorización EEG en video a largo plazo, mejorará la detección de convulsiones tanto sutiles como electrográficas, pero clínicamente silentes. Muchos fármacos utilizados para tratar las convulsiones tienen unos efectos secundarios considerables y una eficacia limitada, pero la evidencia actual sugiere que los beneficios de tratar las convulsiones superan a los riesgos.

Las convulsiones deben distinguirse de las **temblores**, definidas como **temblores recurrentes**, que pueden estar presentes en los recién nacidos sanos, en neonatos de madres diabéticas, en los que han tenido asfixia al nacer o abstinencia de drogas, así como en los neonatos con policitemia. El médico puede interrumpir los temblores sujetando la extremidad del neonato; los temblores suelen depender de estímulos sensoriales y se producen cuando el neonato está activo. No se asocian con movimientos oculares anómalos.

Los temblores suelen ser más rápidos, con una amplitud menor que la de las convulsiones tónico-clónicas.

Después de una asfixia al nacer grave, los neonatos pueden presentar **automatismos motores**, que se caracterizan por movimientos oro-bucolingüales recurrentes, actividades rotatorias de las extremidades (remo, pedaleo, natación), postura tónica, o mioclonías. Estas actividades motoras no suelen acompañarse de descargas simultáneas en el EEG, pude que no reflejen una actividad epiléptica cortical, responden mal al tratamiento anticonvulsivo y se asocian con un mal pronóstico. Estos automatismos pueden representar una depresión cortical que produce un fenómeno de liberación del tronco del encéfalo o convulsiones subcorticales.

La incapacidad de mover una extremidad (**seudoparálisis**) sugiere una fractura, luxación o lesión nerviosa, a menudo después de un traumatismo obstétrico. También se observa en la artritis séptica, la osteomielitis y otras infecciones que causan dolor al movilizar la parte afectada.

### ALTERACIÓN DEL ESTADO MENTAL

El **letargo** puede ser una manifestación de infecciones, asfixia, hipoglucemias, hipercapnia, sedación secundaria a analgesia o anestesia maternas, defectos cerebrales y, de hecho, a casi cualquier enfermedad grave, incluidos los errores congénitos del metabolismo. Poco después de nacer, la causa más probable del letargo es la medicación materna (opioides, magnesio, anestesia general), o una EHI grave. El letargo que aparece después del segundo día debe hacer pensar en una infección o un error congénito del metabolismo que se manifiesta por hiperamonemia, acidosis o hipoglucemias. El letargo que se asocia a vómitos sugiere un aumento de la presión intracranial o un error congénito del metabolismo.

La **irritabilidad** puede ser un signo de malestar que acompaña a cuadros intraabdominales, irritación meníngea, síndrome de abstinencia de drogas, infecciones, glaucoma congénito, traumatismo (obstétrico, maltrato), o a cualquier causa de dolor. Se debe distinguir de la conducta de llanto normal asociada con hambre o con estímulos ambientales benignos. La **hiperactividad**, sobre todo en los prematuros, puede ser un signo de hipoxia, neumotórax, enfisema, hipoglucemias, hipocalcemia, lesión del SNC, síndrome de abstinencia de drogas, tirotoxicosis neonatal, broncoespasmo, refluo esofágico o malestar producido por un ambiente frío.

El **rechazo del alimento** es un signo importante de los recién nacidos enfermos y obliga a realizar una búsqueda meticolosa de una infección, trastornos del SNC (encéfalo o médula) o del sistema nervioso periférico, obstrucción intestinal y otras alteraciones.

### APNEA

Los períodos de apnea, sobre todo en los neonatos prematuros, pueden relacionarse con distintas causas (v. cap. 122.2). Cuando la apnea recidiva, o cuando los intervalos duran más de 20 segundos, o se asocian a cianosis o bradicardia, es necesaria una evaluación diagnóstica inmediata de la causa subyacente.

### MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Las malformaciones congénitas son una causa destacada de recién nacidos muertos y, en Estados Unidos y otros países desarrollados, son una de las causas principales de mortalidad neonatal. Además, las anomalías congénitas son una causa principal de enfermedad aguda y de morbilidad a largo plazo. Las anomalías se describen de forma general en los capítulos 98 y 128 y, de forma específica, en los capítulos de los diversos sistemas del organismo. La identificación precoz de las anomalías durante la vida fetal es importante para planificar el tratamiento en el paritorio y los cuidados neonatales posteriores. Algunas malformaciones, como las cardiopatías congénitas, la fistula traqueoesofágica, la hernia diafragmática, la atresia de coanas y la obstrucción intestinal, requieren un tratamiento médico/quirúrgico inmediato para la supervivencia posnatal (tabla 119.1). Es probable que los progenitores presenten ansiedad y culpabilidad al conocer la existencia de una malformación congénita y requieren un asesoramiento atento y sensible.

### CIANOSIS

La **cianosis central** presenta un diagnóstico diferencial amplio que engloba etiologías respiratorias, cardíacas, del SNC, infecciosas y metabólicas (tabla 119.2). Por lo general, debe haber 5 g/dl de desoxihemoglobina en la sangre para que la cianosis central se manifieste clínicamente. Si la insuficiencia respiratoria se debe a problemas pulmonares, las respiraciones tienden a ser rápidas, con un aumento del trabajo respiratorio. Si se debe a depresión del SNC, la respiración suele ser irregular, débil y a menudo lenta. La cianosis que no se acompaña de signos evidentes de dificultad respiratoria debe hacer pensar en una cardiopatía congénita cianótica o en metahemoglobinemia. Sin embargo, es difícil distinguir clínicamente la cianosis de las cardiopatías congénitas de la producida por enfermedades respiratorias.

Tabla 119.1

Malformaciones congénitas frecuentes potencialmente mortales

MALFORMACIÓN	MANIFESTACIONES
Atresia de coanas	Dificultad respiratoria en el partorio, no puede introducirse la sonda nasogástrica a través de las narinas Sospechar un síndrome CHARGE (coloboma del ojo, anomalía cardiaca, atresia de coanas, retraso y anomalías genitales y del oído)
Síndrome de Pierre Robin, síndrome de Stickler	Micrognatia, paladar hendido, obstrucción de las vías respiratorias
Hernia diafragmática	Abdomen excavado, ruidos intestinales presentes en el tórax, dificultad respiratoria
Fistula traqueoesofágica	Polihidramnios, neumonía aspirativa, salivación excesiva, no puede colocarse la sonda nasogástrica en el estómago Sospechar un síndrome VATER (defectos vertebrales, ano imperforado, fistula traqueoesofágica y displasia radial y renal)
Obstrucción intestinal: volvulo, atresia duodenal, atresia ileal	Polihidramnios, vómitos biliosos, distensión abdominal Sospechar trisomía 21, fibrosis quística, o consumo de cocaína.
Gastrosquisis, onfalocele	Polihidramnios, obstrucción intestinal
Agenesia renal, síndrome de Potter	Oligohidramnios, anuria, hipoplasia pulmonar, neumotórax
Defectos del tubo neural: anencefalia, mielomeningocele	Polihidramnios, $\alpha$ -fetoproteína elevada, disminución de la actividad fetal
Cardiopatía congénita dependiente del conducto	Cianosis, hipotensión, soplos

Tabla 119.2

Diagnóstico diferencial de la cianosis en el recién nacido

HIPOVENTILACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL O PERIFÉRICO	Flujo sanguíneo pulmonar obstruido (flujo sanguíneo pulmonar disminuido) Atresia pulmonar con tabique ventricular intacto Tetralogía de Fallot Estenosis pulmonar crítica con agujero oval permeable o comunicación interauricular Atresia tricuspidea Ventrículo único con estenosis pulmonar Malformación de Ebstein de la válvula tricúspide Persistencia de la circulación fetal (hipertensión pulmonar persistente del neonato)
ENFERMEDADES RESPIATORIAS	<b>METAHEMOGLOBINEMIA</b> Congénita (hemoglobina M, déficit de metahemoglobina reductasa) Adquirida (nitratos, nitritos) $O_2$ inadecuado en el ambiente o aporte de $O_2$ inferior al esperado (raro) Desconexión del $O_2$ a la cánula nasal o a la carpa Conexión de aire en lugar de $O_2$ a un respirador
<b>Vías respiratorias</b>	<b>DATO FALSO/ARTEFACTO</b> Artefacto de oxímetro (mal contacto entre el sensor y la piel, búsqueda de pulso inadecuada) Artefacto de gasometría arterial (contaminación con sangre venosa)
Atresia/estenosis de coanas Síndrome de Pierre Robin Obstrucción intrínseca de las vías respiratorias (estenosis laríngea, bronquial, traqueal) Obstrucción extrínseca de las vías respiratorias (quiste broncogénico, duplicación quística, compresión vascular)	<b>OTRAS</b> Hipoglucemia Síndrome adrenogenital Policitemia Pérdida de sangre
<b>Pulmones</b>	
Síndrome de dificultad respiratoria Taquipnea transitoria Aspiración meconial Neumonía (sepsis) Neumotórax Hernia diafragmática congénita Hipoplasia pulmonar	
<b>CORTOCIRCUITO CARDIACO DERECHA-IZQUIERDA</b>	
<b>Conexiones anómalas (flujo sanguíneo pulmonar normal o aumentado)</b>	
Transposición de los grandes vasos Retorno venoso pulmonar anómalo total Tronco arterioso Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico Ventrículo único o atresia tricuspidea con comunicación interventricular grande, pero sin estenosis pulmonar	

De Smith F: Cianosis. En Kliegman RM: Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy. Philadelphia, 1996, Saunders.

Los episodios de cianosis también pueden ser la primera manifestación de hipoglucemia, bacteriemia, meningitis, shock o hipertensión pulmonar. La **acrocianosis periférica** es frecuente en los neonatos y se atribuye a congestión venosa periférica asociada con una inmadurez del control del tono vascular periférico. No suele ser motivo de preocupación, a menos que se sospeche una hipoperfusión.

### TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

Los **vómitos** durante el primer día de vida pueden sugerir una obstrucción del aparato digestivo alto, una enfermedad metabólica o un aumento de la presión intracraneal. Se deben distinguir del reflujo benigno. La **distensión abdominal** con vómitos suele ser un signo de obstrucción intestinal o de una

masa intraabdominal, pero también puede aparecer en niños con enteritis, enterocolitis necrotizante (ECN), perforación intestinal aislada, ileo asociado a sepsis, dificultad respiratoria, ascitis o hipopotasemia. Las pruebas de imagen están indicadas cuando se sospecha una obstrucción; en la obstrucción intestinal proximal, la exploración física suele ser normal, mientras que en la obstrucción distal es probable que haya distensión. Los vómitos pueden ser también síntomas inespecíficos de una enfermedad como la septicemia con distensión abdominal asociada e ileo. Son una manifestación frecuente de alimentación excesiva, de una técnica de alimentación deficiente o de reflujo normal y en raras ocasiones se deben a estenosis pilórica, alergia a la leche, úlcera duodenal, úlceras de estrés, errores congénitos del metabolismo (hiperamonemia, acidosis metabólica) o insuficiencia suprarrenal.



\*El metabolismo de cortisol es muy variable entre las personas. Si un neonato individual responde a la dosis de prueba, pero la hipotensión persiste con un intervalo postprandial de más de 6 h, se puede aumentar la dosis a 1 mg/kg y en intervalos en función del estado cardiovascular.

**Fig. 119.1** Algoritmo terapéutico propuesto para la posología de la hidrocortisona en neonatos. (De Watterberg KL: Hydrocortisone dosing for hypotension in newborn infants: less is more, J Pediatr 174:23-26, 2016, p 26.e1.)

Los vómitos que contienen sangre oscura suelen ser una manifestación de enfermedad grave, aunque también hay que tener en cuenta la posibilidad benigna de que sea sangre materna deglutida asociada con el proceso de parto. Las pruebas para detectar una hemoglobina fetal frente a materna pueden ayudar a diferenciar entre estas posibilidades. Los vómitos biliosos son muy sospechosos de obstrucción por debajo de la ampolla de Vater y obligan a realizar radiografías con contraste urgentes.

La **diarrea** puede deberse a una alimentación excesiva (sobre todo con fórmulas de alta densidad calórica), gastroenteritis aguda, síndromes de diarrea congénita, o malabsorción, pero también puede ser un síntoma inespecífico de infección. Debería diferenciarse de las heces normales blandas, granulosas y amarillentas que suelen observarse en los lactantes alimentados con leche materna. Puede acompañar a enfermedades con compromiso circulatorio de una parte del aparato digestivo o genital, como la trombosis mesentérica, la ECN, la hernia estrangulada, la invaginación intestinal y la torsión ovárica o testicular.

## HIPOTENSIÓN

La hipotensión en los lactantes a término sugiere shock hipovolémico (hemorragia, deshidratación), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (sepsis bacteriana, infección intrauterina, ECN), disfunción cardíaca (lesiones obstructivas de las cavidades cardíacas izquierdas: síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, miocarditis, «aturdimiento» miocárdico inducido por asfixia, arteria coronaria anómala), neumotórax, neumoperitoneo, derrame peritoneal o trastornos metabólicos (hipoglicemia, insuficiencia suprarrenal).

La hipotensión es un problema frecuente en los lactantes prematuros enfermos y puede deberse a cualquiera de los problemas señalados en los lactantes a término. Algunos neonatos con una edad gestacional extremadamente baja no responden a los líquidos ni a los fármacos inotrópicos, pero pueden mejorar con la administración de hidrocortisona intravenosa (fig. 119.1). La hipotensión de inicio súbito en lactantes de peso muy bajo al nacer (PMBN) sugiere neumotórax, hemorragia intraventricular o hematoma subcapsular hepático. Entre las medidas empleadas para aumentar la presión arterial están la expansión de volumen (solución salina fisiológica o albúmina <5%), los fármacos vasopresores (dopamina, dobutamina, adrenalina, noradrenalina o vasopresina) o los corticoides (hidrocortisona) (v. cap. 121).

## ICTERIA

La ictericia durante las primeras 24 horas de vida requiere una evaluación diagnóstica y debería considerarse una manifestación patológica mientras

**Tabla 119.3** Dolor en el recién nacido: consideraciones generales

- El dolor en los recién nacidos suele pasar desapercibido, no se trata lo suficiente o ambas cosas
- Si una técnica es dolorosa en los adultos, debe considerarse dolorosa en los recién nacidos
- Las instituciones sanitarias deben desarrollar y poner en práctica protocolos de atención para valorar, prevenir y tratar el dolor en los neonatos
- Deben usarse fármacos con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas conocidas y con eficacia demostrada en recién nacidos. Los fármacos que producen compromiso de la función cardiorrespiratoria solo deben administrarlos las personas con experiencia en el control de las vías respiratorias neonatales y en lugares con capacidad para realizar un seguimiento continuo
- Deben elaborarse programas educativos para mejorar la capacidad de los profesionales sanitarios en la valoración y el tratamiento del estrés y el dolor en los neonatos
- Es necesario seguir investigando para desarrollar y validar las herramientas de valoración del dolor neonatal que son útiles en los hospitales; para determinar las intervenciones conductuales y farmacológicas óptimas y para estudiar los efectos del dolor y de su tratamiento a largo plazo

Datos de la American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, Committee on Drugs, Section on Anesthesiology, Section on Surgery; Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee: Prevention and management of pain and stress in the neonate, *Pediatrics* 105:454-461, 2000; y de Anand KJS; International Evidence-Based Group for Neonatal Pain: Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn, *Arch Pediatr Adolesc Med* 155:173-180, 2001.

no se demuestre lo contrario. También se debe pensar en septicemia o en infecciones intrauterinas o perinatales como sífilis, citomegalovirus y toxoplasmosis, así como en hemocromatosis neonatal, sobre todo en lactantes con aumento de la concentración de bilirrubina *directa*. La evaluación inmediata consiste en determinar la bilirrubina total y directa, con confirmación posterior, pues una elevación anormal es una indicación para la determinación de la concentración de albúmina, del grupo sanguíneo del neonato y del estado de Coombs, así como la realización de un hemograma completo y del recuento de reticulocitos. En caso de hemólisis con prueba de Coombs positiva, se debería plantear seriamente la administración de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) si no hay una respuesta a la fototerapia intensiva.

La ictericia después de las primeras 24 horas puede ser *fisiológica* o deberse a una amplia gama de anomalías, como septicemia, anemia hemolítica, galactosemia, hepatitis, atresia congénita de los conductos biliares, síndrome de bilis espesa tras eritroblastosis fetal, sífilis, herpes simple u otras infecciones congénitas, o a otros cuadros (v. cap. 123.3).

## DOLOR

El dolor en los recién nacidos puede pasar desapercibido y/o tratarse de forma insuficiente. El cuidado intensivo de los neonatos puede constar de varios procedimientos dolorosos, como la obtención de muestras de sangre (pinchazo en el talón, punción venosa o arterial), la intubación y el aspirado endotraqueal, la ventilación mecánica y la colocación de catéteres intravasculares o tubos de tórax. En los recién nacidos, el dolor provoca angustia evidente y respuestas fisiológicas agudas de estrés, que pueden llegar a tener implicaciones del desarrollo para el dolor en la vida futura. Además, el estrés de los progenitores puede aumentar cuando saben que los neonatos pueden sufrir dolor.

El dolor y las molestias son problemas potencialmente evitables durante el tratamiento de los recién nacidos enfermos. Entre las causas más frecuentes de los estímulos dolorosos, se pueden citar el dolor de la circuncisión y el asociado con la venopunción para las pruebas de cribado metabólico. La mayoría de los neonatos toleran bien las **soluciones de sacarosa oral**, que tienen una eficacia probada para el dolor relacionado con los procedimientos. Para los lactantes de UCIN, los fármacos que más se usan son las dosis continuas o intermitentes de opiáceos (morphina, fentanilo) y las benzodiazepinas (midazolam, lorazepam). Aunque no están claros los efectos a largo plazo de los opiáceos y los sedantes, la primera preocupación debe ser tratar o prevenir el dolor agudo. Las infusions continuas de opiáceos deben usarse con precaución. Las soluciones orales de sacarosa pueden usarse para realizar algunos procedimientos menores, pero dolorosos, en neonatos sanos (tabla 119.3).

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 119.1 Hipertermia

Elizabeth Enlow y James M. Greenberg

Las infecciones graves (neumonía, bacteriemia, meningitis e infecciones virales, sobre todo herpes simple o enterovirus) pueden causar **fiebre** y deben tenerse en cuenta, aunque estas infecciones a menudo se producen sin que ocasionen una respuesta febril en los neonatos (v. caps. 201 y 202). Los médicos deberían plantear la evaluación de una infección bacteriana en lactantes menores de 28 días con una temperatura rectal a partir de  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , mediante hemocultivos, urocultivos y punción lumbar (PL), aunque ahora se tiende más a realizar una estrategia escalonada para identificar a los pacientes de bajo riesgo y limitar la PL a un subgrupo de lactantes de riesgo más alto. La fiebre inmediatamente después del parto puede deberse a los calentadores radiantes, la fiebre materna o la analgesia epidural materna. La fiebre también puede deberse a temperaturas ambientales elevadas debido a la climatología, a una calefacción excesiva en las unidades de neonatología, a incubadoras o a calentadores radiantes, o a una ropa excesiva. También se ha atribuido a deshidratación, aunque la *fiebre por deshidratación* es un diagnóstico de exclusión en los recién nacidos.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 119.2 Hipotermia y estrés por frío

Elizabeth Enlow y James M. Greenberg

Una **hipotermia** inexplicada puede asociarse a infecciones o a otras alteraciones graves de la circulación o del SNC. Un aumento repentino servocontrolado de la temperatura ambiente de la incubadora para mantener la temperatura corporal es un signo de inestabilidad térmica y puede asociarse con sepsis o con cualquiera de los cuadros ya mencionados.

El **estrés por frío** puede causar una descompensación profunda, con apnea, bradicardia, dificultad respiratoria, hipoglucemias y rechazo de la alimentación. Por esta razón, es fundamental que el neonato mantenga la normotermia en el paritorio y después, sobre todo los neonatos con peso bajo al nacer y prematuros. En los lactantes con PMBN, se puede utilizar una combinación de manta plástica oclusiva, calor radiante y colchones térmicos para mantener la temperatura en el estrés por frío.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 119.3 Edema

Elizabeth Enlow y James M. Greenberg

El edema generalizado en un neonato puede deberse a anasarca fetal secundario a varias causas subyacentes (v. cap. 124.2), una administración excesiva de líquidos, enfermedades respiratorias, sepsis, ECN y disfunción hepática, renal o cardiaca. Si se sospecha la presencia de anasarca intrauterina, el parto debe realizarse en un centro perinatal especializado con capacidad de intubación, toracocentesis, paracentesis y pericardiocentesis neonatales en el partitorio.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 119.4 Hipocalcemia

Elizabeth Enlow y James M. Greenberg

La hipocalcemia neonatal puede manifestarse con irritabilidad, agitación, clono o convulsiones. La electrocardiografía puede mostrar una prolongación del intervalo QT. La causa puede ser simplemente una disminución fisiológica de la concentración sérica de calcio en las primeras 24 h de vida, o deberse a cuadros patológicos como trastornos genéticos (deleciones de 22q), prematuridad, retraso del crecimiento, hipoxia perinatal, hipomagnesemia o diabetes materna. La hipocalcemia es más frecuente en los neonatos a término que reciben fórmula que en los alimentados exclusivamente con

lactancia materna. La mayoría de los neonatos están asintomáticos y pueden tratarse de forma conservadora con nutrición precoz y monitorización estrecha, mientras que los neonatos sintomáticos deberían recibir suplementación i.v. o oral con calcio.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 119.5 Hipermagnesemia

Elizabeth Enlow y James M. Greenberg

La hipermagnesemia se debe en la mayoría de los casos a la administración materna de magnesio en el periodo perinatal para el tratamiento de situaciones como la preeclampsia y el parto prematuro, o como profilaxis para mitigar la lesión cerebral asociada con el parto prematuro. Los neonatos suelen presentar signos al nacer y mejoran en las siguientes 24-48 h. Los síntomas consisten en depresión respiratoria, hipotonía, letargo e intolerancia a la alimentación. El único tratamiento indicado son las medidas de soporte.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

# Capítulo 120

## Trastornos del sistema nervioso central

Stephanie L. Merhar y Cameron W. Thomas

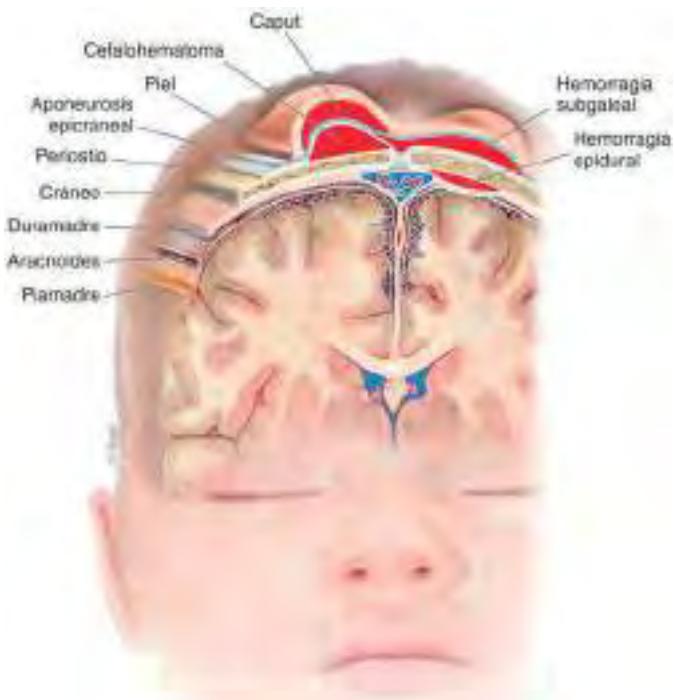
Los trastornos del sistema nervioso central (SNC) son una causa importante de mortalidad neonatal y de morbilidad a corto y largo plazo. El daño del SNC puede deberse a asfixia, hemorragia, traumatismos, hipoglucemias o citotoxicidad directa. La etiología es con frecuencia multifactorial y abarca las complicaciones perinatales agudas, la inestabilidad hemodinámica posnatal y las anomalías del desarrollo, que pueden ser genéticas y medioambientales, o ambas. Son factores predisponentes para la lesión cerebral las enfermedades maternas agudas o crónicas que producen disfunción uteroplacentaria, las infecciones intrauterinas, la macrosomía y la distocia, una presentación anormal en el parto, la prematuridad y el crecimiento intrauterino retardado. Las urgencias, agudas y a menudo inevitables, que surgen durante el proceso del parto producen con frecuencia daño cerebral mecánico e hipóxico-isquémico.

## 120.1 El cráneo

Stephanie L. Merhar y Cameron W. Thomas

Después de los partos normales o de los asistidos con la ayuda de fórceps o ventosas pueden aparecer eritema, abrasiones, equimosis y necrosis de la grasa subcutánea de los tejidos blandos de la cara o del cuero cabelludo. La localización depende del área de contacto con los huesos de la pelvis o de la aplicación del fórceps. La hemorragia traumática puede afectar a cualquier capa del cuero cabelludo y al contenido intracraneal (fig. 120.1).

El **caput succedaneum** consiste en una tumefacción edematosas difusa, a veces equimótica, de los tejidos blandos del cuero cabelludo que afecta a la zona de presentación en los partos de vértece. Puede extenderse y atravesar la línea media y las suturas. El edema desaparece en los primeros días de vida. El moldeamiento de la cabeza y el cabalgamiento de los huesos parietales suelen asociarse al caput succedaneum y se aprecian mejor una vez que el caput cede, pero desaparecen en las primeras semanas de vida. De forma excepcional, un caput hemorrágico puede desencadenar shock y obligar a una transfusión de sangre. En las presentaciones de cara puede encontrarse una tumefacción similar con alteraciones de la coloración y deformación del rostro. No es necesario un tratamiento específico, pero cuando aparecen equimosis extensas puede desarrollarse hiperbilirrubinemia.



**Fig. 120.1** Localizaciones de hemorragias extracraneales (y extradurales) en el recién nacido. Diagrama esquemático de planos tisulares importantes desde la piel hasta la duramadre. (De Volpe JJ: Injuries of extracranial, cranial, intracranial, spinal cord, and peripheral nervous system structures. En Volpe's neurology of the newborn, ed 6, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig 36-1.)



**Fig. 120.2** Cefalohematoma parietal. Aspecto clínico de un neonato de 10 días nacido con ayuda de fórceps medio. **A**, Vista posterior. **B**, Vista lateral derecha. Obsérvese la tumefacción prominente que se extiende en sentido medial hasta la sutura sagital, en sentido posterior hasta la sutura lambdoidea y lateralmente hasta la sutura escamosa. (De Volpe JJ: Injuries of extracranial, cranial, intracranial, spinal cord, and peripheral nervous system structures. En Volpe's neurology of the newborn, ed 6, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig 36-3.)

El **cefalohematoma** es una hemorragia subperióstica y, por tanto, siempre queda limitada a la *superficie* de un único hueso craneal (fig. 120.2). Se produce en el 1-2% de los nacidos vivos. No se producen alteraciones de la coloración del cuero cabelludo que lo cubre y la tumefacción no suele apreciarse hasta pasadas varias horas de vida, ya que la hemorragia subperióstica es un proceso lento. La lesión se convierte en una masa tensa y dura con un borde palpable localizado sobre un área del cráneo. La mayoría de los cefalohematomas se reabsorben en un plazo que depende de su tamaño, pero que oscila entre 2 semanas y 3 meses. Hacia el final de la segunda semana puede empezar la calcificación. Algunos se mantienen durante años como protuberancias óseas que se detectan en las radiografías en forma de un ensanchamiento del espacio diploico; los defectos seudoquísticas pueden persistir durante meses o años. El cefalohematoma se asocia con una fractura craneal subyacente en un 10-25% de los casos, que suele ser lineal y no presenta depresión. Al palpar el borde organizado del cefalohematoma se suele tener la sensación de una depresión central que sugiere, pero no confirma, la presencia de fractura subyacente o defecto óseo. No es necesario tratar los cefalohematomas, aunque a veces hay que recurrir a la fototerapia para mejorar la hiperbilirrubinemia. La infección del hematoma es una complicación muy rara.

La **hemorragia subgaleal** es una colección de sangre por debajo de la aponeurosis que cubre el cuero cabelludo y que sirve de inserción para el músculo occipitofrontal (v. fig. 120.1). La hemorragia puede extenderse por todo este gran espacio potencial e incluso diseccionar y pasar al tejido subcutáneo del cuello. Suele asociarse a un parto con ventosa. Lo más probable es que el mecanismo de la lesión sea una rotura de las venas emisarias, que conectan los senos durales dentro del cráneo con las venas superficiales del cuero cabelludo. Las hemorragias subgaleales se asocian a veces a una fractura del cráneo, una diástasis de la sutura o una fragmentación del borde superior del hueso parietal. Una hemorragia subgaleal extensa puede deberse a una coagulopatía hereditaria (**hemofilia**). La hemorragia se manifiesta como una masa fluctuante que no está limitada por las suturas craneales o las fontanelas y que aumenta de tamaño después del nacimiento. Algunos pacientes desarrollan una coagulopatía de consumo por la gran pérdida.

de sangre. Se debe monitorizar a los niños para controlar la hipotensión, la anemia y la hiperbilirrubinemia. Estas lesiones suelen resolverse en un periodo de 2-3 semanas.

Las **fracturas del cráneo** pueden deberse a la presión ejercida por el fórceps, por la pelvis materna o por caídas accidentales después de nacer. Las **fracturas lineales** son las más frecuentes y no producen síntomas ni requieren tratamiento. Estas fracturas deberían seguirse para comprobar su consolidación y para detectar la posible complicación de un quiste leptomenígeo. Las **fracturas deprimidas** suelen ser indentaciones de la bóveda craneal y se parecen a una abolladura en una pelota de ping-pong. Suelen deberse al parto con fórceps o a compresiones fetales. Pueden ser asintomáticas a menos que se asocien con lesiones intracraneales; cuando la depresión es importante, se aconseja elevar el hueso para evitar la lesión de la corteza por una presión mantenida. Aunque algunas se elevan de forma espontánea, otras requieren tratamiento. El uso de un extractor de leche o de una bomba de vacío puede evitar la necesidad de una intervención neuroquirúrgica. Cuando se sospechen fracturas craneales, deberían evaluarse con TC (la reconstrucción 3D puede ser útil) para confirmar la fractura y descartar lesiones intracraneales asociadas.

Las **hemorragias subconjuntivales y retinianas** son frecuentes, al igual que las petequias de la piel de la cabeza y el cuello. Lo más probable es que todas ellas se deban a un aumento brusco de la presión intratorácica durante el paso del tórax por el canal del parto. Hay que tranquilizar a los progenitores, informándoles de que son lesiones transitorias y que se deben a los acontecimientos normales del parto. Suelen resolverse rápidamente durante las 2 primeras semanas de vida.

## 120.2 Hemorragia epidural, subdural y subaracnoidea traumática

Stephanie L. Merhar y Cameron W. Thomas

La hemorragia epidural, subdural o subaracnoidea traumática es especialmente probable cuando hay una desproporción entre el tamaño de la cabeza fetal y el del estrecho inferior de la pelvis materna, cuando el trabajo de parto se prolonga, en las presentaciones de nalgas o en los expulsivos demasiado rápidos o cuando se producen ayudas mecánicas en el expulsivo. Las **hemorragias subdurales** masivas son raras, pero se observan sobre todo en recién nacidos a término, más que en prematuros, y suelen asociarse a desgarros de la tienda del cerebelo o, con menor frecuencia, de la hoz del cerebro. Los pacientes con hemorragia masiva causada por desgarros de la tienda del cerebelo o de la hoz del cerebro empeoran con rapidez y pueden morir poco después de nacer. La mayoría de las hemorragias subdurales y epidurales se resuelve sin necesidad de intervenir, aunque se recomienda la consulta con un neurocirujano. La hemorragia subdural asintomática puede diagnosticarse en las 48 h posteriores a un parto vaginal o por cesárea. Suelen ser hemorragias pequeñas, especialmente frecuentes en la fosa posterior, que se descubren de forma casual en neonatos a término en quienes se realizan pruebas de imagen en el periodo neonatal, y suelen carecer de relevancia clínica. El diagnóstico de una hemorragia subdural extensa puede retrasarse hasta que el volumen del líquido subdural crónico se expande y provoca macrocefalia, prominencia frontal, abombamiento de la fontanela, anemia y a veces convulsiones. La TC y la RM son pruebas de imagen útiles para confirmar el diagnóstico. La hemorragia subdural sintomática en los recién nacidos a término puede tratarse mediante la evacuación neuroquirúrgica del líquido subdural acumulado con una aguja introducida a través del borde lateral de la fontanela anterior. Además de un traumatismo del parto, en todos los niños con derrame subdural después del periodo neonatal inmediato debe sospecharse la posibilidad de **malos tratos**. La mayoría de las hemorragias subdurales asintomáticas tras el trabajo de parto suelen resolverse a las 4 semanas de vida.

La **hemorragia subaracnoidea** (HSA) suele ser clínicamente silente en los neonatos. Las anastomosis entre las arterias leptomenígeas penetrantes o las venas que hacen de puente son el origen más probable de la hemorragia. La mayoría de los neonatos afectados no presenta síntomas clínicos, pero la HSA puede detectarse si se observa un aumento del número de eritrocitos en una muestra de punción lumbar. Algunos recién nacidos desarrollan convulsiones benignas breves que suelen producirse el segundo día de vida. En raras ocasiones, el neonato presenta una hemorragia catastrófica y fallece. No suelen observarse anomalías neurológicas durante el episodio agudo o durante el seguimiento. En caso de hallazgos neurológicos importantes debe pensarse en una malformación arteriovenosa que puede confirmarse mejor mediante TC o RM.

## 120.3 Hemorragia intracraneal-intraventricular y leucomalacia periventricular

Stephanie L. Merhar y Cameron W. Thomas

### ETIOLOGÍA

La **hemorragia intracraneal** suele desarrollarse espontáneamente en neonatos prematuros. En menos casos puede deberse a traumatismos o asfixia y, en raras ocasiones, a trastornos primarios de la coagulación o a anomalías cerebrovasculares congénitas. La hemorragia intracraneal afecta a menudo a los ventrículos (**hemorragia intraventricular [HIV]**) de los lactantes prematuros nacidos espontáneamente sin traumatismos aparentes. La HIV en los neonatos prematuros no suele estar presente al nacer, pero se puede desarrollar durante las primeras semanas de vida. Los trastornos primarios de la coagulación y las malformaciones vasculares son raros y suelen provocar hemorragias subaracnoides o intracerebrales. La hemorragia intrauterina asociada a trombocitopenia aloinmune materna o, más a menudo, fetal puede manifestarse como una hemorragia cerebral grave o un quiste porencéfálico tras la resolución de una hemorragia cortical fetal. Las hemorragias intracraneales pueden asociarse a coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia isoinmunitaria y a un déficit neonatal de vitamina K, sobre todo en recién nacidos a término de madres tratadas con fenobarbital o difenilhidantoina.

### EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia global de HIV ha disminuido durante las últimas décadas gracias a la mejora de los cuidados perinatales y al incremento en el uso de corticoides antes del nacimiento, a la administración de surfactante para tratar el síndrome de dificultad respiratoria (SDR) y, posiblemente, a la administración de indometacina. Sigue siendo una causa importante de morbilidad en los lactantes prematuros, pues alrededor del 30% de los lactantes prematuros de <1.500 g presenta HIV. El riesgo está inversamente relacionado con la edad gestacional y el peso al nacer; el 7% de los lactantes que pesan entre 1.001 y 1.500 g padece una HIV grave (grado III o IV) en comparación con el 14% de los que pesan entre 751 g y 1.000 g y el 24% de los lactantes con un peso igual o inferior a 750 g. El 3% de los lactantes de menos de 1.000 g desarrolla **leucomalacia periventricular (LPV)**.

### PATOGENIA

Las lesiones neurológicas principales en los lactantes de peso muy bajo al nacer (PMBN) son la HIV y la LPV. La HIV de los prematuros afecta a la **matriz germinal** subependimaria gelatinosa. Esta área periventricular es el foco de origen de las neuronas embrionarias y células gliales fetales que emigran hacia la corteza. En esta región muy vascularizada del cerebro, los vasos sanguíneos inmaduros, junto con el escaso tejido de soporte vascular existente, predisponen a la aparición de hemorragia en los prematuros. La matriz germinal involuciona a medida que el lactante se acerca a la gestación a término y mejora la integridad vascular de los tejidos, por lo que la HIV es mucho menos frecuente en el lactante nacido a término. El cerebro también contiene una matriz germinal y es susceptible de una lesión hemorrágica. El **infarto hemorrágico periventricular**, denominado antes **hemorragia intraventricular de grado IV**, suele desarrollarse tras una HIV extensa secundaria a congestión venosa. Entre los factores que predisponen a la HIV se incluyen la prematuridad, el SDR, la hipoxia-isquemia, las fluctuaciones exageradas del flujo sanguíneo cerebral (lesión hipotensiva, hipervolemia, hipertensión), la lesión por reperfusión de los vasos lesionados, la disminución de la integridad vascular, el aumento de la presión venosa (neumotorax, trombo venoso) o la trombocitopenia.

Cada vez se comprende mejor la patogenia de la LPV y parece que en ella están implicados acontecimientos intrauterinos y posnatales. Existe una relación compleja entre el desarrollo de la vascularización cerebral y la regulación del flujo sanguíneo cerebral (ambos dependientes de la edad de gestación), los trastornos de los precursores oligodendrocíticos necesarios para la mielinización y la infección e inflamación materna o fetal, o ambas. La hipoxia o hipotensión posnatal, la enterocolitis necrotizante (ENC) con su inflamación resultante y las infecciones neonatales graves pueden causar una lesión de la sustancia blanca. La LPV se caracteriza por lesiones necróticas focales en la sustancia blanca periventricular y/o una lesión más difusa de la sustancia blanca. Las lesiones necróticas focales destructivas secundarias a la muerte celular masiva son menos frecuentes en la actualidad. En su lugar es más habitual observar una lesión difusa causante de la maduración anómala de las neuronas y la glía. El riesgo de LPV aumenta en los lactantes con HIV grave y/o ventriculomegalia. Los neonatos con LPV tienen un riesgo mayor de parálisis cerebral debido a la lesión de los tractos corticoespinales que descienden a través de la sustancia blanca periventricular.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los neonatos con **HIV**, incluidos algunos con hemorragias moderadas o graves, no presentan signos clínicos iniciales (**HIV silente**). Algunos lactantes prematuros con HIV grave pueden presentar un deterioro agudo en el segundo o tercer día de vida (**presentación catastrófica**). Las primeras manifestaciones suelen consistir en hipotensión, apnea, palidez, estupor o coma, convulsiones, hipotonía, acidosis metabólica, shock y disminución del hematocrito (o imposibilidad de remontarlo después de una transfusión). Una progresión fluctuante puede evolucionar a lo largo de varias horas o días y manifestarse como alteraciones intermitentes o progresivas del nivel de conciencia, anomalías del tono y los movimientos, signos respiratorios y, al final, otras características de la HIV catastrófica aguda. En raras ocasiones, la HIV puede manifestarse al nacer o incluso en la etapa prenatal; el 50% de los casos se diagnostica durante el primer día de vida y hasta el 75% durante los 3 primeros días de vida. Un pequeño porcentaje de lactantes desarrollará una hemorragia tardía entre los días 14 y 30. La HIV es un hecho infrecuente después del primer mes de vida.

La **LPV** suele ser asintomática hasta que las secuelas neurológicas de la necrosis de la sustancia blanca se manifiestan al final de la lactancia en forma de espasticidad y/o déficits motores. La LPV puede estar presente al nacer, pero lo habitual es que se detecte más tarde cuando la fase ecodensa se observa en la ecografía (a los 3-10 días de vida) seguida de la típica fase hipoeoica/quística (a los 14-20 días de vida).

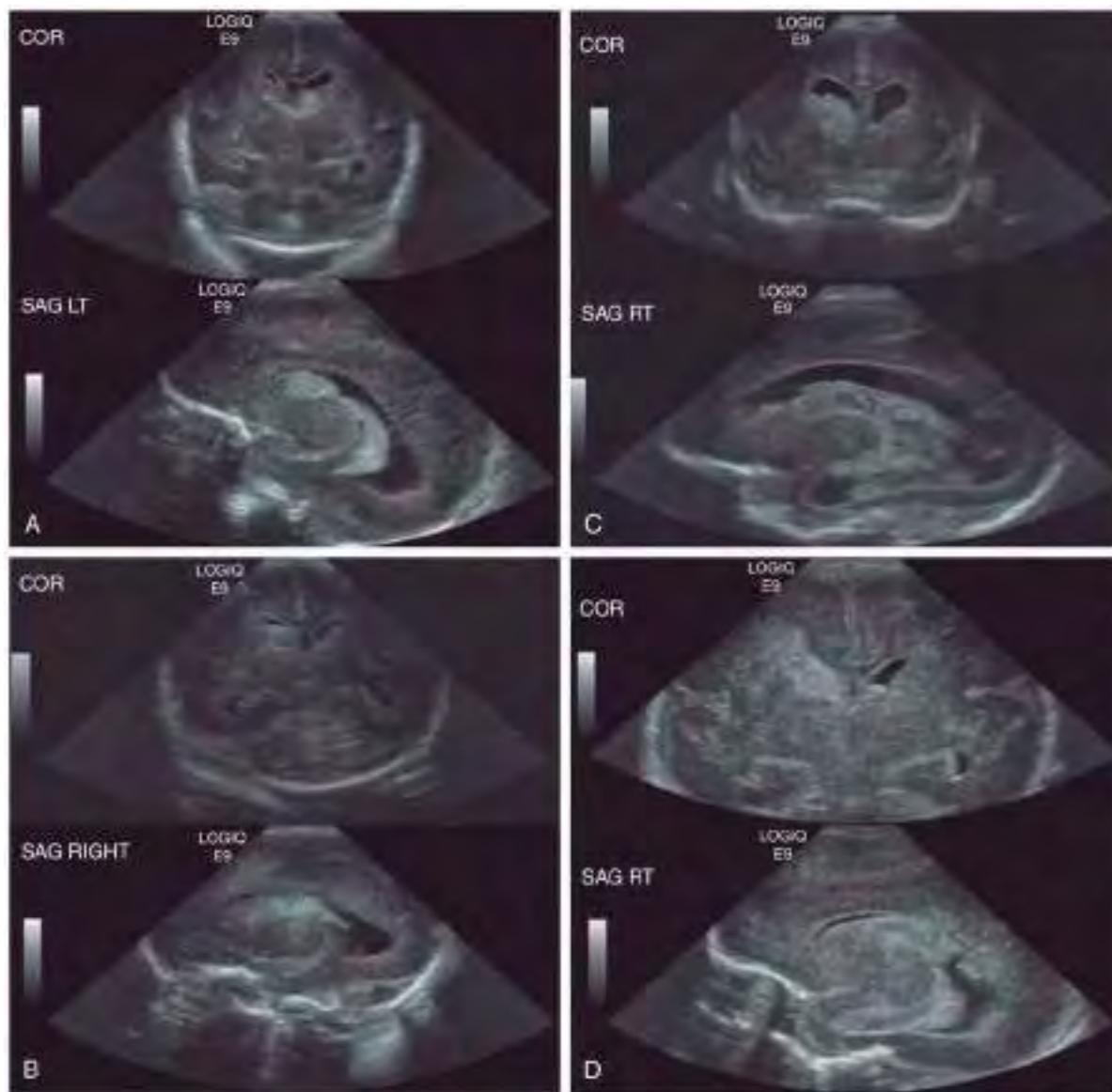
La gravedad de la hemorragia se define por la localización y el grado de hemorragia y de dilatación ventricular en las pruebas de imagen craneales. La hemorragia de **grado I** está confinada a la zona subependimaria. La hemorragia de **grado II** es una hemorragia dentro del ventrículo pero sin dilatación ventricular. La hemorragia de **grado III** es una HIV con dilatación del ventrículo. El **grado IV** representa una hemorragia intraventricular y parenquimatosa (fig. 120.3). Existe otro sistema de clasificación que describe 3 niveles de gravedad creciente de la HIV detectada por ecografía: en el **grado I** la hemorragia está confinada a la matriz germinal-región subependimaria o con afectación de menos del 10% del ventrículo ( $\approx 35\%$  de los casos de HIV); el **grado II** es una hemorragia intraventricular que ocupa el 10-50% del ventrículo (40% de los casos), y el **grado III** es una afectación de más del 50% con ventrículos dilatados (v. fig. 120.3). La **ventriculomegalia** puede ser leve (0,5-1 cm de dilatación), moderada (1-1,5 cm de dilatación) o grave ( $>1,5$  cm de dilatación).

### DIAGNÓSTICO

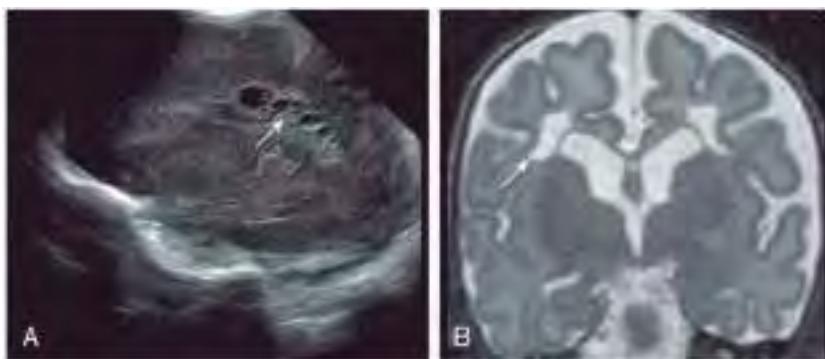
El diagnóstico de la hemorragia intracraneal se basa en los datos de la historia, las manifestaciones clínicas y en el conocimiento de los riesgos de HIV específicos del peso al nacer. Los signos clínicos asociados de la HIV suelen ser inespecíficos o están ausentes, por lo que se recomienda evaluar

al prematuro de menos de 32 semanas de gestación con una ecografía (ECO) craneal a través de la fontanela anterior para descartar una posible HIV. Los lactantes de menos de 1.000 g presentan el máximo riesgo de HIV y deben ser estudiados mediante ECO craneal en los 3-7 primeros días de vida, cuando podrán detectarse alrededor del 75% de las lesiones. La ECO es la prueba de elección para la detección selectiva porque es no invasiva, portátil, reproducible, sensible y específica para detectar HIV. Todos los lactantes de alto riesgo deben someterse a una ECO de seguimiento cuando se cumplen las 36-40 semanas de edad posmenstrual, para evaluar la presencia de LPV, ya que los cambios quísticos relacionados con una lesión perinatal pueden no verse durante el primer mes. En un estudio, en el 29% de los recién nacidos con peso bajo al nacer (PBN) que desarrollaron posteriormente parálisis cerebral no se observaron signos radiológicos de LPV hasta pasados 28 días de vida. La ECO también detecta lesiones prequísticas y quísticas simétricas de LPV y las lesiones ecogénicas intraparenquimatosas asimétricas del infarto hemorrágico cortical (fig. 120.4). La ECO craneal puede ser útil para monitorizar el desarrollo tardío de atrofia cortical, porencefalía y la gravedad, progresión o regresión de la hidrocefalia posthemorrágica.

Alrededor del 3-5% de los niños con PMBN desarrollarán **hidrocefalia posthemorrágica (HPH)**. Si los resultados de la ECO inicial son anormales, estaría indicada la realización de ECO seriadas para monitorizar el desa-



**Fig. 120.3** Graduación de la gravedad de la hemorragia intraventricular (HIV) de la matriz germinal con ecografías coronal (cor) y parasagital (sag). **A**, Hemorragia de la matriz germinal, grado I. **B**, HIV (ocupación de <50% del área ventricular), grado II. **C**, HIV con dilatación ventricular, grado III. **D**, HIV extensa con ecogenicidad parenquimatosa asociada (infarto hemorrágico), grado IV. (De Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ: Preterm intraventricular hemorrhage/posthemorrhagic hydrocephalus. En Volpe's neurology of the newborn, ed 6, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig 24-2.)



**Fig. 120.4** Leucomalacia periventricular quística grave. **A**, Ecografía parasagital que muestra muchos quistes grandes superolaterales al ventrículo lateral (flecha). **B**, RM coronal potenciada en  $T_2$  en la que se observan quistes superolaterales a los ventrículos laterales (flecha). (De Neil JJ, Volpe JJ: Encephalopathy of prematurity: clinical-neurological features, diagnosis, imaging, prognosis, therapy. En Volpe's neurology of the newborn, ed 6, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig 16-1.)

**Tabla 120.1** Pronóstico a corto plazo de la hemorragia de la matriz germinal-intraventricular en función de la gravedad de la hemorragia y del peso al nacer\*

GRAVEDAD DE LA HEMORRAGIA	FALLECIMIENTOS EN LOS PRIMEROS 14 DÍAS <sup>c</sup>		DVP (SUPERVIVIENTES >14 DÍAS)	
	<750 g (n = 75)	751-1.500 g (n = 173)	<750 g (n = 56)	751-1.500 g (n = 165)
Grado I	3/24 (12)	0/80 (0)	1/21 (5)	3/80 (4)
Grado II	5/21 (24)	1/44 (2)	1/16 (6)	6/43 (14)
Grado III	6/19 (32)	2/26 (8)	10/13 (77)	18/24 (75)
Grado III e IHP aparente	5/11 (45)	5/23 (22)	5/6 (83)	12/18 (66)

\*Los valores se ofrecen en n (%). Las muertes que se producen más tarde en el periodo neonatal no se muestran; la mortalidad total (precoz y tardía) es de alrededor de un 50-100% mayor para cada grado de hemorragia y de peso al nacer que la que se muestra en la tabla solo para las muertes precoz.

DVP, dilatación ventricular progresiva; IHP, infarto hemorrágico periventricular.

Datos de Murphy BP, Inder TE, Rooks V, Taylor GA, et al: Posthemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 87:F37-F41, 2002.

Adaptada de Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ: Preterm intraventricular hemorrhage/posthemorrhagic hydrocephalus. En Volpe's neurology of the newborn, ed 6, Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 24-15).

rrollo de hidrocefalia y la posible necesidad de insertar una derivación ventriculoperitoneal.

La HIV representa solo un aspecto de la lesión cerebral en el lactante nacido a término o prematuro. La RM es más sensible para evaluar las anomalías de la sustancia blanca y la lesión cerebelosa, y puede predecir mejor una evolución negativa a largo plazo.

## PRONÓSTICO

El grado de HIV y la presencia de LPV guardan una relación estrecha con la supervivencia y el deterioro del desarrollo neurológico (**tablas 120.1 y 120.2**). En los lactantes con un peso al nacer <1.000 g, la incidencia de deterioro neurológico grave (definido como un índice de desarrollo mental de la Bayley Scales of Infant Development II <70, un índice de desarrollo psicomotor <70, parálisis cerebral, ceguera o sordera) tras una HIV es máxima con una hemorragia de grado IV y el menor peso al nacer. La LPV, la LPV quística y la hidrocefalia progresiva con necesidad de una derivación se asocian por separado a un peor pronóstico (**tabla 120.3**). Los datos actuales sugieren que los resultados para los neonatos con HIV de grado III/IV pueden estar mejorando, con tasas de parálisis cerebral y de deterioro del desarrollo neurológico más cercanas al 30-40% a los 2 años.

La mayoría de los lactantes con HIV y distensión ventricular aguda no desarrolla HPH. Solo el 10-15% de los neonatos con PBN y HIV desarrollan HPH, que puede estar presente desde el principio, pero sin producir signos clínicos (aumento del perímetrocefálico, letargo, abombamiento de las fontanelas o gran dehiscencia de las suturas, apnea y bradicardia). En los lactantes con hidrocefalia sintomática, los signos clínicos pueden tardar 2-4 semanas en aparecer, a pesar de la dilatación ventricular progresiva y la compresión y el adelgazamiento de la corteza cerebral. Muchos niños con HPH presentan una regresión espontánea; solo el 3-5% de los niños con PMBN y HPH necesitará al final una derivación. Los niños que requieren la inserción de una derivación por una HPH tienen un menor rendimiento cognitivo y psicomotor a los 18-22 meses.

**Tabla 120.2**

Pronóstico a largo plazo: secuelas neurológicas en supervivientes con hemorragia de la matriz germinal/intraventricular en función de la gravedad de la hemorragia\*

GRAVEDAD DE LA HEMORRAGIA <sup>b</sup>	INCIDENCIA DE SECUELAS NEUROLÓGICAS DEFINITIVAS <sup>t</sup> (%)
Grado I	15
Grado II	25
Grado III	50
Grado III e IHP aparente	75

\*Los datos se han obtenido de artículos publicados desde 2002 e incluyen casos personales publicados y no publicados. Valores medios (redondeados al 5% más próximo); existía una variabilidad considerable entre los estudios, sobre todo para las lesiones graves.

<sup>t</sup>Las secuelas neurológicas definitivas eran sobre todo la parálisis cerebral y/o el retraso mental.

IHP, infarto hemorrágico periventricular.

Adaptada de Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ: Preterm intraventricular hemorrhage/posthemorrhagic hydrocephalus. En Volpe's neurology of the newborn, ed 6, Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 24-16).

## PREVENCIÓN

La mejora de los cuidados perinatales es fundamental para reducir al máximo la lesión cerebral traumática y disminuir el riesgo de parto prematuro. La incidencia de hemorragias intracraneales traumáticas puede reducirse mediante un enfoque estratégico prudente de la desproporción pelvicocefálica y de los partos instrumentales (fórceps, ventosa). Las

**Tabla 120.3** Diagnóstico ecográfico (ECO) de la leucomalacia periventricular

ASPECTO ECO	CARACTERÍSTICAS TEMPORALES	CORRELACIÓN NEUROPATHOLÓGICA
Focos ecogénos, bilaterales, posteriores > anteriores	1. <sup>a</sup> sem	Necrosis con congestión y/o hemorragia (tamaño >1 cm)
Focos hipoecogénicos («quistes»)	1-3 sem	Formación de quiste secundaria a la disolución tisular (tamaño >3 mm)
Dilatación ventricular, a menudo con desaparición de los «quistes»	≥2-3 meses	Formación deficiente de la mielina; gliosis, a menudo con colapso del quiste

Tomada de Neil JJ, Volpe JJ: Encephalopathy of prematurity: clinical-neurological features, diagnosis, imaging, prognosis, therapy. En Volpe's neurology of the newborn, ed 6, Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 16-6).

hemorragias fetales o neonatales que se deben a púrpura trombocitopénica idiopática o a trombocitopenia aloinmune maternas pueden prevenirse con la administración materna de corticoides, de inmunoglobulina intravenosa (IGIV), con transfusiones plaquetarias al feto, o con cesárea. Es fundamental controlar de manera estrecha el estado respiratorio e hidroelectrolítico de los niños con PBN para evitar la aparición de acidosis, hipocapnia, hipoxia, hipotensión, grandes fluctuaciones de la presión arterial neonatal o de la PCO<sub>2</sub> (y secundariamente la fluctuación de la presión de perfusión cerebral) y de neumotórax, ya que aumentaría el riesgo de HIV y LPV.

Se recomienda la administración de un solo ciclo prenatal de corticoides en embarazos de 24-37 semanas con riesgo de parto prematuro. Los corticoides prenatales disminuyen el riesgo de muerte, de HIV de grados III y IV y de LPV en el neonato. La administración profiláctica de indometacina en dosis bajas (0,1 mg/kg/día durante 3 días) a los recién nacidos prematuros de PMBN disminuye la incidencia de HIV grave.

## TRATAMIENTO

Aunque no hay tratamiento para la HIV que ya se ha producido, esta puede ir acompañada de complicaciones que sí lo necesitan. Las crisis comiciales deberían tratarse con fármacos anticomiales. La anemia y la coagulopatía necesitan transfusiones de concentrados de eritrocitos o plasma fresco congelado. El shock y la acidosis se tratan con fluidoterapia.

La inserción de una **derivación ventriculoperitoneal** es el método de elección para tratar la HPH progresiva y sintomática. Algunos niños requieren una derivación transitoria del líquido cefalorraquídeo antes de insertar de forma segura una derivación definitiva. Los diuréticos y la acetazolamida no son eficaces. Las punciones o los reservorios ventriculares y los drenajes ventriculares externos son intervenciones potencialmente transitorias, pero que llevan asociado un riesgo de infección y de *porencefalía en el punto de punción* debido a la lesión del parénquima circundante. La inserción de una **derivación ventriculosubgaleal** desde el ventrículo hasta una bolsa subgaleal creada quirúrgicamente, crea un sistema cerrado para una descompresión ventricular constante sin estos factores de riesgo adicionales. La descompresión se regula mediante el gradiente de presión entre el ventrículo y la bolsa subgaleal.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 120.4 Encefalopatía hipóxico-isquémica

Cameron W. Thomas y Stephanie L. Merhar

La **hipoxemia** es un descenso de la concentración arterial de oxígeno que suele causar **hipoxia** (una disminución de la oxigenación de las células u órganos). La **isquemia** es la situación en la que el flujo sanguíneo que llega a las células o a los órganos es inadecuado para mantener su función fisiológica. La **encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI)** es una causa principal de lesión encefálica, morbilidad y mortalidad neonatales de forma global. En los países desarrollados, la incidencia se estima en 1-8/1.000 nacidos vivos y, en los países en vías de desarrollo, las estimaciones son de hasta 26/1.000.

Alrededor del 20-30% de los neonatos con EHI (dependiendo de la gravedad) muere en el periodo neonatal, y el 33-50% de los que sobreviven presenta anomalías permanentes del desarrollo neurológico (parálisis cerebral, disminución del CI, déficit del aprendizaje/cognitivo). El mayor riesgo de pronóstico adverso se observa en neonatos con acidosis fetal grave (pH <6,7)

**Tabla 120.4** Efectos sistémicos multiorgánicos de la asfixia

SISTEMA	EFFECTOS
Sistema nervioso central	Encefalopatía hipóxico-isquémica, infarto, hemorragia intracraneal, convulsiones, edema cerebral, hipotonía, hipertensión
Cardiovascular	Isquemia miocárdica, contractilidad escasa, aturdimiento cardiaco, insuficiencia tricuspidea, hipotensión
Respiratorio	Hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria
Renal	Necrosis tubular o cortical aguda
Suprarrenal	Hemorragia suprarrenal
Gastrointestinal	Perforación, úlcera con hemorragia, necrosis
Metabólico	Secreción inadecuada de hormona antidiurética, hiponatremia, hipoglucemia, hipocalcemia, mioglobinuria
Tegumentario	Necrosis de la grasa subcutánea
Hematológico	Coagulación intravascular diseminada

(90% de muerte/deterioro) y un déficit de base >25 mmol/l (72% de mortalidad). Puede producirse fracaso multiorgánico ([tabla 120.4](#)).

## ETIOLOGÍA

Si no existen malformaciones o síndromes metabólicos o genéticos congénitos graves, la mayoría de las encefalopatías y convulsiones se deben a eventos perinatales. La RM cerebral o los hallazgos de la autopsia de neonatos a término con encefalopatía demostraron que el 80% presentaba lesiones agudas, menos del 1% tenía lesiones prenatales y un 3% tenía un diagnóstico isquémico no hipóxico. La hipoxia fetal puede deberse a varios trastornos maternos entre los cuales se encuentra: 1) una oxigenación inadecuada de la sangre materna secundaria a hipovenitilación durante la anestesia, cardiopatías cianóticas, insuficiencia respiratoria o intoxicación con monóxido de carbono; 2) un descenso de la presión arterial de la madre, secundario a una hemorragia aguda, a anestesia raquídea o a compresión de la vena cava y de la aorta por el útero grávido; 3) una relajación insuficiente del útero que no permite el llenado placentario debido a una tetanía uterina secundaria a la administración excesiva de oxitocina; 4) un desprendimiento prematuro de la placenta; 5) la obstrucción de la circulación de sangre en el cordón umbilical debida a compresión o a la presencia de nudos verdaderos en el mismo, y 6) insuficiencia placentaria secundaria a infecciones maternas, diversas exposiciones, diabetes, toxemia o posmadurez.

La insuficiencia placentaria suele pasar inadvertida durante la evaluación clínica. Los fetos que sufren hipoxia crónica pueden presentar crecimiento intrauterino retardado, pero sin manifestar los signos tradicionales de sufrimiento fetal. La velocimetría de las ondas umbilicales con Doppler (que demuestra un aumento de la resistencia vascular en el feto) y la cordocentesis (que demuestra la hipoxia fetal y la acidosis láctica) permiten identificar a los fetos con hipoxia crónica (v. cap. 115). Las contracciones uterinas pueden disminuir aún más la oxigenación umbilical y deprimir el sistema cardiovas-

ÁREA DE LESIÓN	LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	SECUELAS A LARGO PLAZO
Necrosis neuronal selectiva	Neuroeje completo, área cortical profunda, tronco del encéfalo y pontosubicular	Estupor o coma Convulsiones Hipotonía Anomalías oculomotoras Anomalías de la succión/deglución	Retraso cognitivo Parálisis cerebral Distornia Trastorno convulsivo Ataxia Parálisis bulbar y seudobulbar
Lesión parasagital	Sustancia blanca cortical y subcortical Regiones parasagitales, especialmente la posterior	Debilidad de las extremidades proximales Mayor afectación de las extremidades superiores que de las inferiores	Tetraparesia espástica Retraso cognitivo Dificultad del procesamiento visual y auditivo
Necrosis isquémica focal	Sustancia blanca cortical y subcortical Lesión vascular (habitualmente en la distribución de la arteria cerebral media)	Signos unilaterales Convulsiones frecuentes y normalmente focales	Hemiparesia Convulsiones Retrasos cognitivos
Lesión periventricular	Lesión de las vías motoras, sobre todo de la extremidad inferior	Debilidad bilateral y simétrica en las extremidades inferiores Más frecuente en neonatos prematuros	Diplejia espástica

Adaptada de Volpe JJ, editor: *Neurology of the newborn*, ed 4, Philadelphia, 2001, Saunders.

cular y el SNC del feto, lo que se traduce en un índice de Apgar bajo y en depresión respiratoria al nacer.

Después del nacimiento, la hipoxia puede deberse a: 1) fallo de la oxigenación secundario a formas graves de cardiopatía congénita cianótica o enfermedad pulmonar grave, 2) anemia (hemorragia grave, enfermedad hemolítica), 3) un shock lo suficientemente grave como para interferir con el transporte de oxígeno hacia los órganos vitales, secundario a una sepsis fulminante, pérdida masiva de sangre y hemorragia suprarrenal o intracraneal o 4) incapacidad de respirar después de nacer debida a una lesión intrauterina del SNC o a supresión inducida por fármacos.

## FISIOPATOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La topografía de la lesión cerebral se correlaciona de forma característica con las áreas de disminución del flujo sanguíneo cerebral y con áreas de una demanda metabólica relativamente mayor, aunque las vulnerabilidades regionales se ven influidas por la edad gestacional y la gravedad de la lesión (tabla 120.5). Tras un episodio de hipoxia e isquemia se produce un metabolismo anaeróbico, lo que genera grandes cantidades de lactato y fosfatos inorgánicos. En el tejido lesionado se acumulan aminoácidos excitadores y tóxicos, sobre todo glutamato, lo que provoca la hiperactivación de los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), de amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol propionato (AMPA) y de kainato. Esta hiperactivación de receptores aumenta la permeabilidad celular a los iones sodio y calcio. Debido a que la energía intracelular es inadecuada, se pierde la homeostasis normal del sodio y del calcio, cuya acumulación intracelular provoca edema citotóxico y muerte neuronal. La acumulación intracelular de calcio también puede provocar la muerte celular por apoptosis. De forma simultánea a la cascada excitotóxica, también existe una mayor producción de radicales libres lesivos y de óxido nítrico en estos tejidos. La respuesta inicial de la circulación del feto consiste en aumentar los cortocircuitos a través de los conductos venoso y arterioso y del agujero oval, con lo que se mantiene de forma transitoria la perfusión del encéfalo, el corazón y las suprarrenales, a expensas de la de los pulmones, el hígado, los riñones y el intestino. Por tanto, en los casos más graves puede haber signos séricos en las pruebas de laboratorio de lesión de estos órganos.

La anatomía patológica de la hipoxia-isquemia fuera del SNC depende de los órganos afectados y de la gravedad de la lesión. La congestión inicial con extravasación de líquido por aumento de la permeabilidad capilar y tumefacción de las células endoteliales puede seguirse de la aparición de signos de necrosis por coagulación y muerte celular. En el pericardio, la pleura, el timo, el corazón, las suprarrenales y las meninges se observan petequias y congestión. La hipoxia intrauterina prolongada puede provocar una perfusión inadecuada de la sustancia blanca periventricular, lo que produce a su vez LPV. Puede aparecer hiperplasia del músculo liso de las arteriolas pulmonares y el neonato puede desarrollar hipertensión pulmonar (v. cap. 122.9). Si el sufrimiento fetal provoca respiración jadeante, se produce una aspiración del contenido del líquido amniótico (meconio, escamas,

Tabla 120.6 Variables predictivas de mal pronóstico para muerte/discapacidad después de una encefalopatía hipóxico-isquémica

- Puntuación de Apgar baja a los 10 minutos (0-3)
- Necesidad de RCP en el paritorio
- Retraso ( $\geq 20$  min) de inicio de la respiración espontánea
- Signos neurológicos graves (coma, hipotonía, hipertonia)
- Inicio de las convulsiones en las primeras 12 h o dificultad para tratarlas
- Signos graves y prolongados (~7 días) en el EEG, incluido un patrón de ráfaga-supresión
- Lesiones prominentes de los ganglios basales/tálamo en la RM
- Oliguria/anuria  $> 24$  h
- Exploración neurológica con anomalías  $\geq 14$  días

lanugo) hacia la tráquea o los pulmones, con complicaciones posteriores, como hipertensión pulmonar y neumotórax.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El crecimiento intrauterino retardado con aumento de la resistencia vascular puede ser la primera manifestación de la hipoxia fetal crónica antes del periodo perinatal. Durante el trabajo de parto, la frecuencia cardíaca se ralentiza y la variabilidad entre un latido y otro disminuye. El registro cardiotocográfico puede mostrar desaceleraciones variables o tardías (v. cap. 115, fig. 115.4). Cuando se observan estos signos, sobre todo en los fetos cercanos al término de la gestación, es necesario administrar oxígeno a la madre a concentraciones altas y acelerar el parto para evitar la muerte fetal o la lesión del SNC.

En el momento del parto, la presencia de líquido amniótico teñido de meconio es una prueba de sufrimiento fetal. Al nacer, los neonatos afectados pueden tener un deterioro neurológico y tal vez no sean capaces de respirar espontáneamente. La palidez, la cianosis, la apnea, una frecuencia cardíaca lenta y la falta de respuesta a los estímulos también son signos de posible EHI. En las horas siguientes, los neonatos pueden permanecer hipotónicos o pasar de hipotonía a hipertonia, aunque el tono puede permanecer normal (tablas 120.6 y 120.7). El edema cerebral puede desarrollarse en las 24 horas siguientes y provoca una profunda depresión del tronco del encéfalo. Durante este periodo pueden aparecer convulsiones intensas y refractarias a las dosis habituales de anticonvulsivas. Aunque lo más frecuente es que se deban a EHI, las convulsiones en los neonatos con asfixia también pueden deberse a eventos vasculares (hemorragia, ictus isquémico arterial o trombosis de senos venosos), alteraciones metabólicas (hipocalcemia, hipoglucemia), infección del SNC y disgranía cerebral o trastornos genéticos

**Tabla 120.7** Encefalopatía hipóxico-isquémica en neonatos a término

SÍGNOS	ESTADIO 1	ESTADIO 2	ESTADIO 3
Nivel de conciencia	Hiperalerta	Letárgico	Estuporoso, coma
Tono muscular	Normal	Hipotónico	Flácido
Postura	Normal	Flexión	Descerebración
Reflejos tendinosos/clonus	Hiperactivo	Hiperactivo	Ausentes
Mioclonías	Presentes	Presentes	Ausentes
Reflejo de Moro	Fuerte	Débil	Ausente
Pupilas	Midriasis	Miosis	Desiguales, respuesta a la luz débil
Convulsiones	Ninguna	Frecuente	Descerebración
Hallazgos electroencefalográficos	Normales	Bajo voltaje pasando a actividad convulsiva	Ráfaga-supresión a isoeléctrico
Duración	<24 horas si progresa; de lo contrario puede permanecer normal	24 horas a 14 días	Días a semanas
Evolución	Buena	Variable	Muerte, déficits graves

Adaptada de Sarnat HB, Sarnat MS: Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study, Arch Neurol 33:696-705, 1976. Copyright 1976, American Medical Association.

(hiperglucemia no cetósica, epilepsias dependientes de vitaminas, canalopatías). Los cuadros que provocan debilidad neuromuscular y un esfuerzo respiratorio insuficiente también pueden causar de forma secundaria una lesión encefálica hipóxica neonatal y convulsiones. Entre estos cuadros, pueden citarse las miopatías congénitas, la distrofia miotónica congénita o la atrofia muscular espinal.

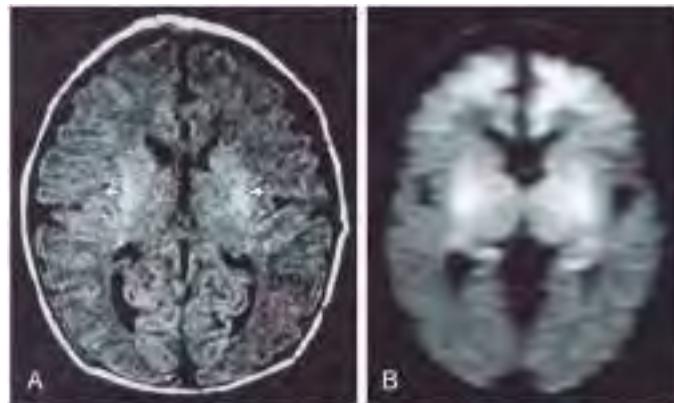
Además de la disfunción del SNC, se observa una disfunción de órganos sistémicos hasta en el 80% de los neonatos afectados. La disfunción miocárdica y el shock cardiogénico, la hipertensión pulmonar persistente, el SDR, la perforación gastrointestinal y la lesión aguda hepática y renal se asocian con asfixia perinatal secundaria a hipoperfusión (v. tabla 120.4).

La gravedad de la encefalopatía neonatal depende de la duración y del momento de aparición de la lesión. Sarnat fue el primero en proponer un sistema de clasificación, que sigue siendo una herramienta útil. Los síntomas se desarrollan a lo largo de varios días, por lo que es importante realizar exploraciones neurológicas seriadas (v. tablas 120.6 y 120.7). Durante las primeras horas después de un cuadro de este tipo, los neonatos tienen una depresión del nivel de conciencia y presentan respiración periódica con apnea o bradicardia, pero las funciones de los pares craneales no suelen afectarse y la respuesta pupilar y los movimientos oculares espontáneos están intactos. Las convulsiones son frecuentes en caso de lesión extensa y la hipotonía también es frecuente como manifestación inicial de la EHI, pero debería distinguirse de otras causas mediante anamnesis y exploración seriada.

## DIAGNÓSTICO

La RM es la prueba de imagen más sensible para detectar la lesión encefálica hipóxica en neonatos. Aunque esta lesión puede detectarse en varios momentos y con diversas secuencias de pulso, las secuencias potenciadas en difusión obtenidas en los primeros 3-5 días después de un supuesto evento centinela son óptimas para identificar una lesión aguda (figs. 120.5 a 120.8 y tabla 120.8). Cuando la RM no esté disponible o no pueda realizarse por la inestabilidad clínica, la TC puede ser útil para descartar lesiones hemorrágicas focales o grandes ictus isquémicos arteriales. Los radiólogos experimentados pueden detectar la pérdida de diferenciación entre la sustancia gris y blanca, así como la lesión de los ganglios basales en la EHI más grave en la TC, pero a menudo se pasan por alto formas más sutiles de lesión encefálica hipóxica. La ECO tiene una utilidad limitada en la evaluación de la lesión hipóxica en los neonatos a término, pero también puede ser útil para descartar lesiones hemorrágicas. Debido a los factores del tamaño y de la estabilidad clínica, la ECO es la modalidad inicial de elección (y en ocasiones la única disponible) en la evaluación del neonato prematuro.

La **electroencefalografía integrada por amplitud (EEGa)** puede ayudar a determinar qué neonatos tienen el máximo riesgo de secuelas del desarrollo por la lesión encefálica neonatal (tablas 120.9 y 120.10). Los rangos de voltaje de fondo de la EEGa, los patrones de señal y las tasas de normalización, evaluados en varios momentos en las primeras horas y días de vida, pueden proporcionar información pronóstica útil, con un valor predictivo positivo

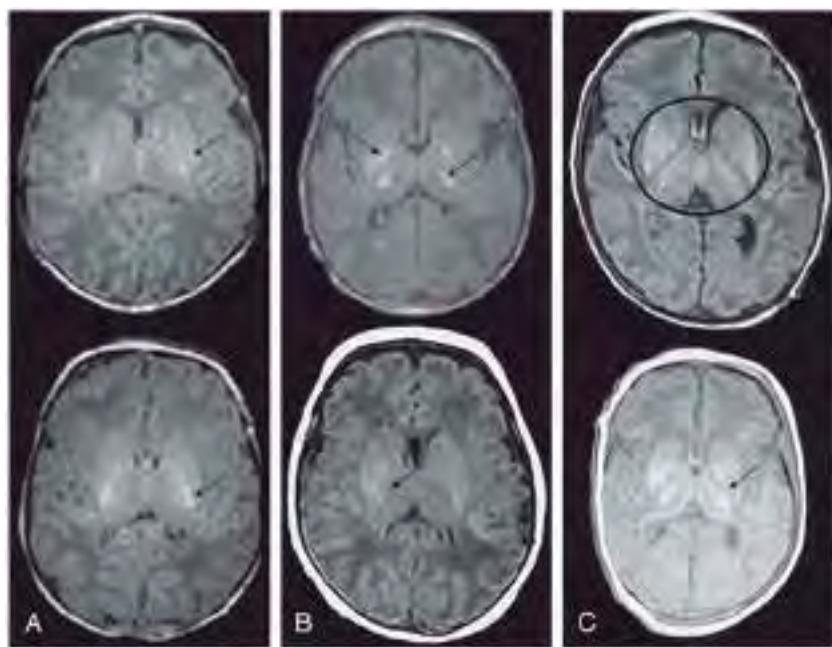


**Fig. 120.5** Imágenes de RM de una lesión neuronal selectiva. El recién nacido experimentó asfixia intraparto y sufrió convulsiones el primer día de vida. La RM se realizó el quinto día de vida. **A**, Una imagen axial de recuperación de la inversión de fluido atenuado muestra un aumento de la señal en el putamen bilateralmente (flechas), pero sin una anomalía definitiva en la corteza cerebral. **B**, Por el contrario, una imagen potenciada en difusión muestra un llamativo aumento de la intensidad de la señal (esto es, disminución de la difusión) en la corteza frontal (además de una anomalía más intensa en los ganglios basales). (De Volpe JJ, editor: Neurology of the newborn, ed 5, Philadelphia, 2008, Saunders/Elsevier, p 420.)

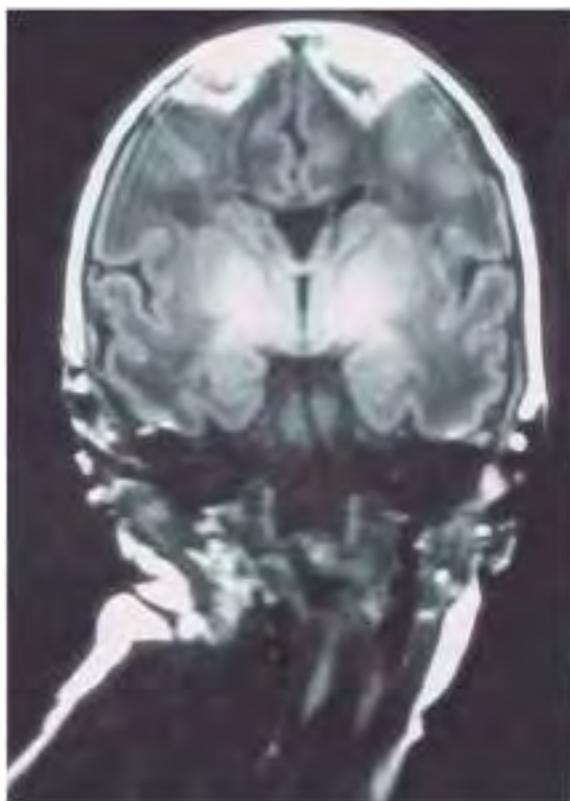
del 85% y un valor predictivo negativo del 91-96% para los neonatos que tendrán un resultado adverso del desarrollo neurológico. Por desgracia, incluso con los avances tecnológicos recientes, la EEGa aún tiene dificultades para detectar las convulsiones, sobre todo las que son breves o se originan lejos de los electrodos. La sensibilidad de la EEGa para la detección de convulsiones es menor del 50% cuando la interpreta un neurofisiólogo no especializado. Por este motivo, *para la monitorización de las convulsiones se requiere un montaje de EEG convencional con grabación simultánea en video del paciente*.

## TRATAMIENTO

Se ha demostrado en varios ensayos que la **hipotermia terapéutica**, ya sea mediante enfriamiento de la cabeza o sistémico (mediante servocontrol para lograr una temperatura central rectal o esofágica de 33,5 °C en las primeras 6 h después de nacer, mantenida durante 72 h), reduce la mortalidad y el deterioro grave del desarrollo neurológico a los 18 meses de vida. Los neonatos tratados con hipotermia sistémica tienen una incidencia menor de lesión neuronal cortical en la RM, lo que sugiere que la hipotermia sistémica puede permitir un enfriamiento más uniforme del encéfalo y de las estructuras más



**Fig. 120.6** Imágenes de RM de una lesión e intensidad de señal de los ganglios basales y el tálamo (GB/T). Fila superior, imágenes axiales de RM potenciadas en T1 que muestran **A**, lesiones leves en los GB/T (flecha); **B**, lesión moderada en los GB/T (flechas), y **C**, anomalías graves en los GB/T (círculo). Fila inferior, imágenes axiales de RM potenciadas en T1 que muestran **A**, intensidad de señal (IS) normal en la rama posterior de la cápsula interna (RPCI) (flecha); **B**, una IS equivocada, asimétrica y ligeramente reducida en la RPCI (flecha), y **C**, ausencia anormal de IS en la RPCI (flecha). (De Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Rutherford MA, Cowan FM: Outcomes after central grey matter injury in term perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy, Early Hum Dev 86:675-682, 2010.)



**Fig. 120.7** Imagen de RM de una lesión cerebral parasagital. Una imagen coronal potenciada en T1, obtenida el quinto día de vida en un lactante a término con asfixia, muestra la presencia de lesiones triangulares llamativas en ambas zonas parasagitales; también se aprecia un aumento de intensidad bilateral de la señal en los ganglios basales y el tálamo. (De Volpe JJ, editor: Neurology of the newborn, ed 5, Philadelphia, 2008, Saunders/Elsevier, p 421.)

profundas del SNC que el enfriamiento selectivo de la cabeza. Es probable que el efecto terapéutico de la hipotermia se deba a la menor lesión neuronal secundaria que se logra al reducir las tasas de apoptosis y de producción de mediadores con un efecto neurotóxico conocido, como el glutamato extracelular, los radicales libres, el óxido nítrico y el lactato. Otro efecto beneficioso es la reducción de las convulsiones. El beneficio terapéutico de

**Tabla 120.8** Aspectos principales de la RM en el diagnóstico de la encefalopatía hipóxico-isquémica en el lactante a término

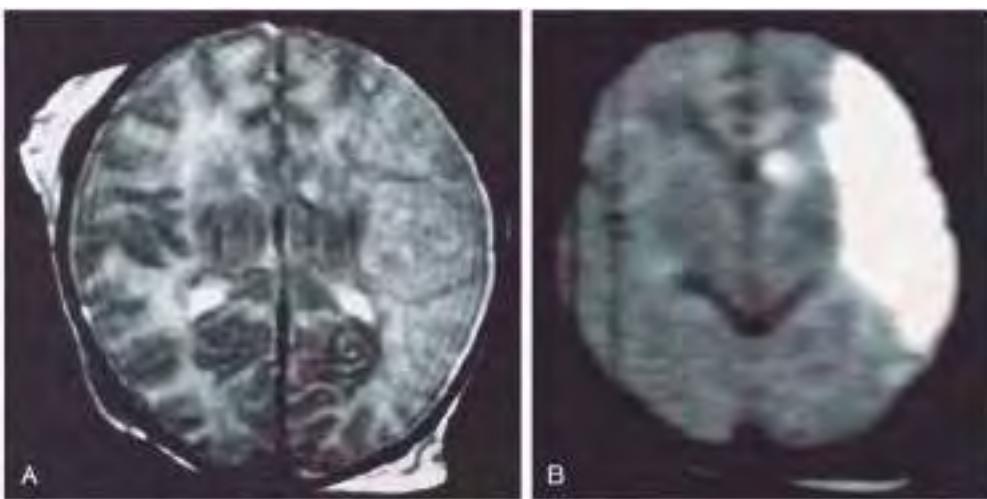
HALLAZGOS CONVENCIONALES PRINCIPALES DE LA RM EN LA PRIMERA SEMANA
Pérdida de la distinción entre sustancia gris y sustancia blanca cortical (T1 o T2)
Hiperseñal cortical cerebral (T1 y FLAIR), sobre todo en la corteza perirrolándica parasagital
Hiperseñal de los ganglios basales y el tálamo (T1 y FLAIR), asociada habitualmente a cambios corticales cerebrales, pero posiblemente solo con aumento de la señal en el tegmento troncoencefálico en los casos de lesiones graves agudas
Hiperseñal en la corteza cerebral parasagital y la sustancia blanca subcortical (T1 y FLAIR)
Hiposeñal (T1) o hiperseñal (T2) en la sustancia blanca periventricular
Hiposeñal en la rama posterior de la cápsula interna (T1 o FLAIR)
Hiposeñal (T1) en la distribución vascular cerebral, pero una visualización mucho mejor a medida que disminuye la difusión (hiperseñal) en la RM potenciada en difusión
RM potenciada en difusión más sensible que la RM convencional, sobre todo en los primeros días tras el nacimiento, cuando la primera muestra una disminución de la difusión (hiperseñal) en las zonas lesionadas

FLAIR, recuperación de la inversión de fluido atenuado; RM, resonancia magnética; T1 y T2, imágenes potenciadas en T1 y T2.  
De Volpe JJ, editor: En Volpe's neurology of the newborn, ed 5, Philadelphia, 2008, Elsevier (Table 9-16).

la hipotermia que se observa a los 18-22 meses de vida se mantiene más adelante en la infancia. Puede que la hipotermia no modifique los hallazgos pronósticos en la RM una vez establecidos.

Se han realizado muchos estudios para buscar formas de ampliar los beneficios de la hipotermia terapéutica. La evaluación de un enfriamiento más pronunciado o más prolongado no ha mostrado beneficios en los resultados a corto plazo, aunque los resultados del desarrollo a más largo plazo de este ensayo aún no se han publicado. Se está investigando la ampliación de la ventana de tiempo terapéutico del comienzo de la hipotermia después de las 6 h o el uso de la hipotermia en los lactantes prematuros.

Además de la ampliación del beneficio de la hipotermia terapéutica, existe un gran interés por aumentar su beneficio mediante otros medios. La administración de **eritropoyetina** en dosis altas como complemento de la hipotermia terapéutica ha mostrado resultados prometedores a la hora de reducir los indicadores de lesión encefálica en la RM y en lo que respecta a los resultados motores a corto plazo. Se requieren más estudios, así como



**Fig. 120.8** Imágenes de RM de una lesión cerebral isquémica focal. La RM se obtuvo el tercer día de vida. **A**, Una imagen axial potenciada en T2 muestra una lesión en la distribución de la rama principal de la arteria cerebral media izquierda. **B**, Imagen potenciada en difusión que demuestra de forma más llamativa la lesión. (De Volpe JJ, editor: Neurology of the newborn, ed 5, Philadelphia, 2008, Saunders/Elsevier, p 422.)

**Tabla 120.9** Utilidad de la electroencefalografía en la evaluación de los neonatos a término con asfixia

La detección de anomalías graves (BVC, TI, PBS) en las primeras horas de vida tiene un valor predictivo positivo del 80-90% para un pronóstico desfavorable. Las anomalías graves pueden mejorar en 24 h (~50% de PBS y 10% de BVC/TI). La recuperación rápida de las anomalías graves se asocia con un pronóstico favorable en el 60% de los casos. La combinación de la exploración neurológica neonatal precoz y la EEGa precoz aumenta el valor predictivo positivo y la especificidad.

BVC, bajo voltaje continuo; EEGa, electroencefalografía integrada por amplitud; PBS, patrón de brote-supresión; TI, trazado isoeléctrico.

De Inder TE, Volpe JJ: Hypoxic-ischemic injury in the term infant: clinical-neurological features, diagnosis, imaging, prognosis, therapy. En Volpe's neurology of the newborn, ed 6, Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 20-28).

**Tabla 120.10** Patrones electroencefalográficos de relevancia pronóstica en los neonatos a término con asfixia\*

#### ASOCIADOS CON UN PRONÓSTICO FAVORABLE

Depresión leve (o menos) el día 1  
Actividad de fondo normal el día 7

#### ASOCIADOS CON UN PRONÓSTICO DESFAVORABLE

Intervalo interbrotes predominante >20 s cualquier día  
Patrón de brote-supresión cualquier día  
Trazado isoeléctrico cualquier día  
Depresión leve (o mayor) después del día 12

\*Las asociaciones con un pronóstico favorable o desfavorable suelen ser ≥90%, pero se debe tener en cuenta el contexto clínico.

De Inder TE, Volpe JJ: Hypoxic-ischemic injury in the term infant: clinical-neurological features, diagnosis, imaging, prognosis, therapy. En Volpe's neurology of the newborn, ed 6, Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 20-26).

un seguimiento longitudinal de la cohorte del estudio para confirmar estos hallazgos.

Entre las complicaciones de la hipotermia inducida están la trombocitopenia (normalmente sin hemorragia), la bradicardia y la necrosis de la grasa subcutánea (asociada a hipercalcemia en algunos casos), así como el potencial de un enfriamiento excesivo y de síndrome de lesión

por frío. Este último suele evitarse mediante un sistema de enfriamiento con servocontrol. La hipotermia terapéutica podría, en teoría, modificar el metabolismo de los fármacos, prolongar el intervalo QT y alterar la interpretación de la gasometría. En la práctica clínica, ninguno de estos problemas se ha constatado.

El **fenobarbital**, que era el fármaco tradicional de primera línea para las convulsiones neonatales, se sigue usando en muchos casos para tratar las convulsiones asociadas a la EHI. Suele administrarse en una dosis intravenosa de carga (20 mg/kg). Puede que se necesiten dosis adicionales de 5-10 mg/kg (hasta 40-50 mg/kg en total). La concentración de fenobarbital debería monitorizarse 24 h después de la administración de la dosis de carga y de comenzar el tratamiento de mantenimiento (5 mg/kg/24 h). La concentración terapéutica de fenobarbital es de 20-40 µg/ml. Los modelos animales muestran un menor impacto sobre el desarrollo neurológico de la lesión encefálica hipóxica en animales que han recibido una inyección profiláctica de fenobarbital en dosis altas antes del inicio de la hipotermia terapéutica. Existe controversia acerca de si este beneficio se produce también en el ser humano.

Para las convulsiones refractarias, existe una gran variabilidad sobre la elección del fármaco de segunda línea. Por lo general se ha preferido la difenilhidantoína (20 mg/kg de dosis de carga) o el lorazepam (0,1 mg/kg), pero ahora se prefiere el **levetiracetam** como fármaco de segunda línea, e incluso a veces de primera. En las primeras publicaciones sobre la administración de levetiracetam en neonatos se usaban dosis bajas, pero los datos farmacocinéticos posteriores sugieren que el mayor volumen de distribución creado por el contenido relativamente mayor de agua corporal en los neonatos requiere unas dosis más elevadas que en los niños mayores o los adultos. Se han sugerido dosis de carga apropiadas más próximas a los 60 mg/kg. Además del levetiracetam y la difenilhidantoína, otros agentes de segunda o tercera línea usados habitualmente son el midazolam, el topiramato y la lidocaína. También debería utilizarse la pidiroxina, en particular en las convulsiones refractarias continuas con una actividad de fondo muy anormal en el EEG.

El estatus epiléptico, las convulsiones multifocales y el uso de varios fármacos anticonvulsivos durante la hipotermia terapéutica se asocian con un mal pronóstico.

Otros tratamientos para los lactantes con EHI son los cuidados de soporte dirigidos al tratamiento de la disfunción de los otros órganos. La hipertermia se ha asociado con un deterioro del desarrollo neurológico y debería evitarse, en particular en el intervalo entre la reanimación inicial y el inicio de la hipotermia. Es importante prestar una atención cuidadosa al estado ventilatorio y a una oxigenación adecuada, la presión arterial, el estado hemodinámico, el equilibrio ácido-básico y las posibles infecciones. Debe evitar la aparición secundaria de hipoxia o hipotensión por complicaciones de la EHI. El tratamiento enérgico de las convulsiones es crucial y puede requerir monitorización EEG continua. Además, la hiperoxia, la hipocapnia y la hipoglucemias se asocian con malos resultados, por lo que es esencial prestar una atención cuidadosa a la reanimación, la ventilación y la homeostasis de la glucemia.

## PRONÓSTICO

El resultado de la EHI, que se correlaciona con la cronología y la gravedad del cuadro, oscila desde la recuperación completa al fallecimiento. El pronóstico varía en función de la gravedad del cuadro y del tratamiento. Los neonatos con un pH inicial del cordón menor de 6,7 tienen un riesgo del 90% de fallecimiento o de un deterioro grave del desarrollo neurológico a los 18 meses de vida. Además, los lactantes con puntuaciones de Apgar de 0-3 a los 5 minutos, un déficit de base elevado ( $>20-25 \text{ mmol/l}$ ), postura de descerbración, lesiones graves de los ganglios basales/tálamo (GB/T) (fig. 120.9; v. también fig. 120.6), persistencia de EHI grave en la exploración física a las 72 h y ausencia de actividad espontánea también tienen un riesgo mayor de mortalidad o de deterioro. Estas variables predictivas se pueden combinar para determinar una puntuación que ayude a determinar el pronóstico (v. tabla 120.6). Los lactantes con el riesgo más elevado probablemente fallezcan o tengan una discapacidad grave a pesar de un tratamiento agresivo, incluida la hipotermia. Los que tengan puntuaciones intermedias probablemente se beneficien del tratamiento. En general, la encefalopatía grave, caracterizada por coma flácido, apnea, ausencia de reflejos oculocefálicos y convulsiones refractarias, se asocia con un mal pronóstico (v. tabla 120.7). Las puntuaciones de Apgar por sí solas deben asociarse con el riesgo subsiguiente de deterioro del neurodesarrollo. A los 10 minutos, cada disminución de un punto de la puntuación de Apgar aumenta la probabilidad de fallecer o de discapacidad un 45%. El 76-82% de los neonatos con puntuaciones de Apgar de 0-2 a los 10 minutos fallecen o presentan discapacidad. La ausencia de respiraciones espontáneas a los 20 minutos de vida y la persistencia de signos neurológicos anormales a las 2 semanas de vida son factores que se asocian con la muerte o con el desarrollo de déficits motores y cognitivos graves.

El uso combinado de EEG convencional o de EEGa y de RM de forma precoz ofrece información adicional para predecir el pronóstico en los lactantes a término con EHI (v. tabla 120.10). Las características de la actividad de fondo en el EEG o el EEGa, como el patrón, el voltaje, la reactividad, el cambio de estado y la evolución después de una lesión aguda, son factores predictivos importantes del pronóstico. Los marcadores en la RM son la localización de la lesión, la identificación de la lesión mediante ciertas secuencias de pulso, la medición de la difusividad y/o de la anisotropía fraccional, así como la presencia de proporciones anormales de metabolitos en la espectroscopia de RM. Todos han demostrado correlacionarse con el pronóstico. También existe un interés creciente por las mediciones cuantitativas de la RM (análisis volumétrico, imagen de tensor de difusión) como posibles factores predictivos del pronóstico. Las lesiones graves de los GB/T con una señal anormal en la rama posterior de la cápsula interna son muy predictivas de un peor pronóstico cognitivo y motor (v. fig. 120.9). La normalidad de la RM y del EEG se asocia a una buena recuperación.

La microcefalia y un retraso del crecimiento de la cabeza durante el primer año de vida se correlacionan también con la lesión de los ganglios

basales y de la sustancia blanca y con un pronóstico malo del desarrollo a los 12 meses. Se debe hacer un seguimiento exhaustivo médico y del desarrollo de los niños que sobreviven a una encefalopatía moderada o grave. La identificación precoz de los problemas de desarrollo neurológico permite una derivación precoz a los servicios de intervención temprana neurológica, de rehabilitación y del desarrollo para lograr los mejores resultados posibles.

La **muerte cerebral** secundaria a EHI neonatal se diagnostica mediante los signos clínicos de coma que no responde a estímulos dolorosos, auditivos o visuales, apnea con  $\text{PCO}_2$  creciente que pasa de 40 a más de 60 mmHg sin soporte respiratorio y ausencia de reflejos del tronco del encéfalo (pupilar, oculocefálico, oculovestibular, corneal, faríngeo, de succión) (v. cap. 86). Estos hallazgos deben estar presentes en ausencia de hipotermia, hipotensión o concentraciones elevadas de fármacos depresores (fenobarbital), que pueden tardar días o semanas en metabolizarse y eliminarse por completo de la sangre. La ausencia de flujo sanguíneo cerebral en la gammagrafía con isótopos y de actividad eléctrica en el EEG (silencio electrocerebral) es inconsistente en los neonatos con muerte cerebral clínica. La persistencia de los criterios clínicos durante 24 h en los recién nacidos a término confirma la muerte cerebral en la mayoría de los neonatos con asfixia. No existe consenso sobre los criterios de muerte cerebral en los neonatos prematuros. Debido a las incongruencias y a las dificultades para aplicar criterios estándar, *no se ha alcanzado un acuerdo general sobre la definición de muerte cerebral neonatal*. Para tomar la decisión de retirada del soporte vital es necesario hablar con la familia y con el equipo sanitario y, en caso de desacuerdo, con el comité de ética. Hay que tener en cuenta los beneficios y los daños de mantener la terapia o de retirar el tratamiento fútil puesto en marcha para tomar una decisión que sea la mejor para el niño.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 120.5 Columna vertebral y médula espinal

Cameron W. Thomas y Stephanie L. Merhar

Véase también el capítulo 729.

La lesión de la columna vertebral o de la médula espinal es infrecuente, pero puede ser devastadora. Una tracción excesiva ejercida sobre la columna en hiperextensión o cuando la dirección de la tracción es lateral, o una tracción longitudinal vigorosa sobre el tronco mientras la cabeza permanece firmemente encajada en la pelvis, sobre todo si se combina con flexión y torsión del eje vertical, pueden originar fracturas y separaciones de las vértebras. Estas lesiones se producen con mayor frecuencia durante



**Fig. 120.9** Diagrama de flujo que muestra los patrones de resultados con una lesión grave de los ganglios basales/tálamo (GB/T). CD, coiciente de desarrollo. (De Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Rutherford MA, Cowan FM: Outcomes after central grey matter injury in term perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy, Early Hum Dev 86:675-682, 2010.)

la salida dificultosa de los hombros en los partos de presentacionescefálicas y al salir la cabeza en los partos de nalgas. La lesión se suele localizar a la altura de la cuarta vértebra cervical en las presentacionescefálicas, y en las vértebras cervicales bajas o dorsales altas en las presentacionesde nalgas. La sección completa de la médula *puede acompañarse o no* de fracturasvertebrales; la hemorragia y el edema pueden producir signos neurológicos indistinguibles de los de la sección medular, salvo por el hecho de que pueden no ser permanentes. El niño presenta arreflexia, pérdida de sensibilidad y parálisis completa de los movimientos voluntarios por debajo de la altura de la lesión, aunque la persistencia de un reflejo de retirada mediado por los centros medulares distales a la zona de la lesión puede malinterpretarse como movimientos voluntarios.

Si la lesión es grave, el niño, que desde su nacimiento puede estar en mala situación debido a la depresión respiratoria, al shock o a la hipotermia, puede empeorar rápidamente y morir al cabo de varias horas y antes de que se manifiesten los signos neurológicos. La evolución también puede prolongarse, y los signos y síntomas pueden aparecer en el nacimiento o durante la primera semana de vida; el síndrome de Horner, la inmovilidad, la flacidez y las lesiones asociadas del plexo braquial pueden pasar inadvertidas durante varios días. También puede haber estreñimiento. Algunos niños sobreviven durante períodos prolongados y, en estos casos, la flacidez, la inmovilidad y la arreflexia iniciales son sustituidas después de varias semanas o meses por una flexión rígida de las extremidades, aumento del tono muscular y espasmos. La apnea en el primer día y una mala recuperación motora después de 3 meses son signos de mal pronóstico.

El **diagnóstico diferencial** de las lesiones de la columna vertebral o medulares neonatales engloba la amiotonía congénita y la mielodisplasia asociadas a espina bífida oculta, la atrofia muscular espinal (tipo 0), las malformaciones vasculares medulares (p. ej., malformación arteriovenosa causante de hemorragia o ictus) y las anomalías estructurales congénitas (siringomielia, hemangioblastoma). La ECO o la RM confirman el diagnóstico. El tratamiento de todos los supervivientes es de soporte, incluida la

ventilación domiciliaria; son frecuentes las secuelas permanentes. Cuando existe una compresión medular por fractura o luxación, el pronóstico se relaciona con el tiempo que transcurre hasta que se elimine dicha compresión.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 120.6 Lesiones de los nervios periféricos

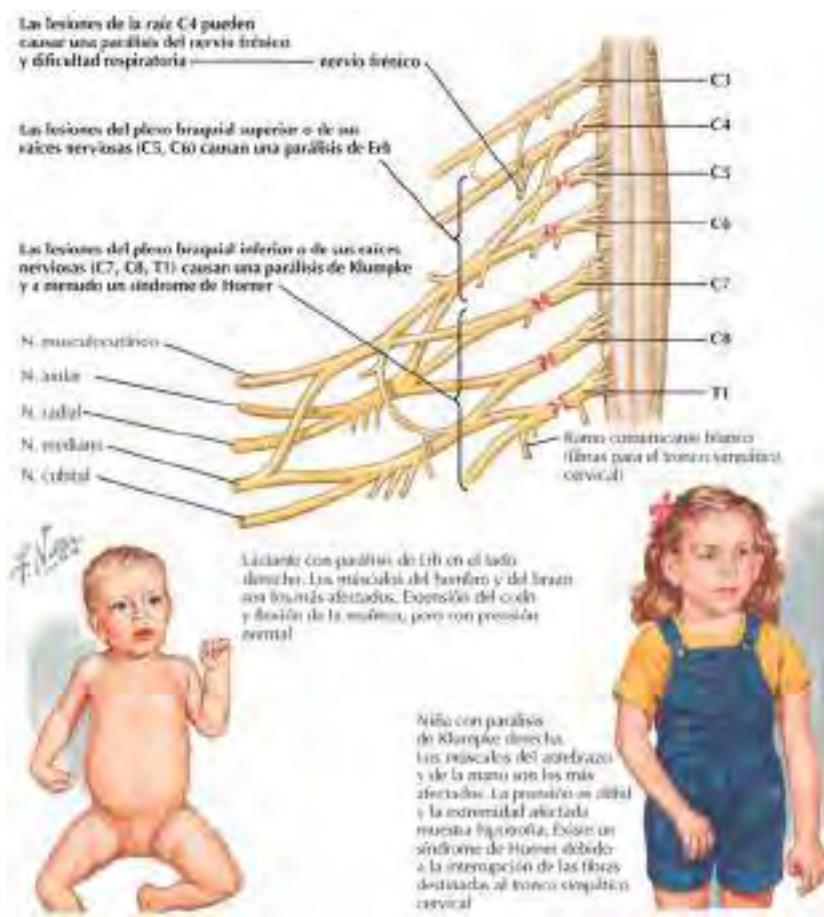
Cameron W. Thomas y Stephanie L. Merhar

Véase también el capítulo 731.

### PARÁLISIS BRAQUIAL

La lesión del plexo braquial es frecuente y tiene una incidencia de 0,6-4,6/1.000 recién nacidos vivos. Puede provocar parálisis del brazo, con o sin afectación del antebrazo y la mano, aunque la parálisis suele afectar a la totalidad de la extremidad. Estas lesiones aparecen en lactantes macrosómicos y cuando se ejerce una tracción lateral sobre la cabeza y el cuello durante la salida de los hombros en las presentacionescefálicas, cuando los brazos están extendidos sobre la cabeza en las presentacionesde nalgas o cuando se hace una tracción excesiva sobre los hombros. Cerca del 45% de las lesiones del plexo braquial se asocia a distocias de hombros.

En la **parálisis de Erb-Duchenne**, la lesión solo afecta a los nervios cervicales V y VI. Los niños pierden la capacidad de abducción y rotación externa del brazo desde el hombro y la supinación del antebrazo. Adoptan una posición característica que consiste en aducción y rotación interna del brazo con pronación del antebrazo. Mantienen la capacidad de extensión del antebrazo, pero falta el reflejo del bíceps; el reflejo de Moro está ausente en el lado afectado (fig. 120.10). La sensibilidad de la parte externa



**Fig. 120.10** Representación esquemática del plexo braquial con sus ramos terminales. Se muestran las localizaciones principales de lesión del plexo braquial. (Por cortesía de Netter Images, Image ID 19943. [www.netterimages.com](http://www.netterimages.com).)

del brazo puede estar alterada. Si existe una lesión asociada de la parte inferior del plexo, el niño pierde la fuerza en el antebrazo y la capacidad de prensión en la mano; si conserva la prensión en la mano, es un signo de buen pronóstico. Cuando la lesión afecta también al nervio frénico, la ECO y la radioscopia permiten observar la alteración de la excursión diafragmática, o puede apreciarse una elevación asimétrica del diafragma en la radiografía de tórax.

La **parálisis de Klumpke** es una forma rara de parálisis braquial en la que la lesión de los nervios cervicales 7.<sup>º</sup> y 8.<sup>º</sup> y del 1.<sup>º</sup> dorsal provoca parálisis de la mano, con ptosis y miosis homolateral (**síndrome de Horner**) cuando la lesión afecta también a las fibras simpáticas de la primera raíz dorsal. Los casos leves pueden pasar desapercibidos inmediatamente después del nacimiento. Hay que establecer el diagnóstico diferencial con lesión cerebral, fracturas, luxaciones o epifisiolisis del húmero y con fracturas de la clavícula. La RM muestra la rotura o el arrancamiento de las raíces nerviosas.

La mayoría de los pacientes logra la recuperación completa. Si la parálisis era secundaria a edema y hemorragia alrededor de las fibras nerviosas, la función se recuperará en unos pocos meses; si se debió a una laceración de fibras nerviosas, el daño puede ser permanente. La afectación del deltoides suele ser el problema más grave, ya que puede provocar una **caída del hombre** por la atrofia muscular. En general, el pronóstico es mejor en la parálisis de la parte superior del brazo que en la de la parte inferior.

El tratamiento consiste inicialmente en medidas conservadoras con revisiones mensuales y la posibilidad de una intervención quirúrgica si no se ha mejorado la función al cabo de 3 meses de vida. Se aplica una inmovilización parcial en una posición adecuada para evitar el desarrollo de contracturas. En las parálisis del brazo, este debe mantenerse en abducción de 90 grados, con rotación externa en el hombro y supinación máxima del antebrazo, con ligera extensión de la muñeca y la palma dirigida hacia la cara. Esta posición se consigue con la ayuda de una férula o una ortesis que se coloca durante las semanas primera o segunda de vida. La inmovilización debe ser intermitente durante el día, mientras el niño duerme y entre tomas. En las parálisis del antebrazo o de la mano se inmoviliza la muñeca de modo que quede en una posición neutra y con una especie de almohadillado dentro del puño. Cuando la parálisis afecta a todo el brazo, debe aplicarse el mismo tratamiento. A los 7-10 días de edad pueden iniciarse masajes suaves y ejercicios pasivos dentro de la amplitud de movilidad de las articulaciones. Se debe hacer una vigilancia estrecha de los niños con ejercicios de corrección activos y pasivos. Si la parálisis persiste sin mejoría durante 3 meses, la neuroplastia, la neurólisis, la anastomosis término-terminal o el injerto nervioso ofrecen alguna posibilidad de recuperación parcial.

El tipo de tratamiento utilizado y el pronóstico dependen del mecanismo lesivo y del número de raíces nerviosas afectadas. La lesión más leve de un nervio periférico (**neuroapraxia**) se debe a edema y se resuelve espontáneamente en pocas semanas. La **axonotmesis** es más grave y está causada por la interrupción de la fibra nerviosa con una vaina de mielina intacta; la función suele recuperarse en algunos meses. La interrupción completa del nervio (**neurotmesis**) o el arrancamiento de la raíz es la lesión más grave del nervio periférico, sobre todo si afecta a las raíces C5-T1; la reparación por microcirugía puede estar indicada. Por fortuna, la mayoría de las lesiones (75%) se producen a la altura de la raíz C5-C6 y suelen consistir en neuroapraxia o axonotmesis, que suelen recuperarse de forma espontánea. Las cocontracciones bicipitales y tricipitales simultáneas se pueden tratar con toxina botulínica.

### PARÁLISIS DEL NERVIO FRÉNICO

Si aparece cianosis con respiraciones irregulares y disnea, se debe pensar en una lesión del nervio frénico (nervios cervicales 3.<sup>º</sup>, 4.<sup>º</sup> y 5.<sup>º</sup>) con parálisis diafragmática. Estas lesiones suelen ser unilaterales y se asocian a parálisis del plexo braquial superior ipsilateral en el 75% de los casos. Como la respiración es de tipo torácico, el abdomen no sobresale en la inspiración. Los ruidos respiratorios disminuyen en el lado afectado. El movimiento de empuje del diafragma, que se puede palpar con frecuencia justo debajo del reborde costal en el lado normal, está ausente en el lado afectado. El diagnóstico se establece mediante ECO o radioscopia, que reflejan la elevación del diafragma en el lado paralizado y movimientos de balancín de ambos lados del diafragma durante la respiración. También puede apreciarse en la radiografía de tórax o de abdomen.

Los neonatos con una lesión del nervio frénico deberían colocarse sobre el lado afectado y, si es necesario, se les administrará oxígeno. En algunos puede ser beneficiosa la aplicación de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) para expandir el hemidiafragma paralizado. En los casos extremos, la ventilación mecánica puede ser inevitable. Es posible que al principio se deba recurrir a la alimentación intravenosa; después puede iniciarse poco a poco una alimentación por sonda o por vía oral, en función de la situación

del niño. Las infecciones pulmonares constituyen una complicación grave. Si el niño no muestra una recuperación espontánea en 1-2 meses, puede estar indicada la plicatura quirúrgica del diafragma.

### PARÁLISIS DEL NERVIO FACIAL

La parálisis facial suele ser periférica y se debe a la presión ejercida sobre el nervio facial dentro del útero, durante el parto, o por el fórceps en el periodo expulsivo. Es raro que se deba a la agenesia del núcleo del nervio facial.

La **parálisis facial periférica** es flácida y, cuando es completa, afecta a todo el lado correspondiente de la cara, incluida la frente. Cuando el niño llora solo se mueve el lado no paralizado de la cara, y la boca se desvía hacia ese lado. La frente es lisa en el lado afectado, el ojo no puede cerrarse, falta el pliegue nasolabial, y la comisura labial aparece caída. En la **parálisis facial central**, la frente está respeta (la frente aún se arruga en el lado afectado), ya que el núcleo que inerva la porción superior de la cara tiene una inervación doble solapada por fibras corticobulbares originadas en ambos hemisferios cerebrales. El niño con parálisis facial central suele presentar otras manifestaciones de lesión intracranal, sobre todo una parálisis del VI par, debido a la proximidad de los núcleos de los nervios craneales VI y VII en el tronco del encéfalo. El pronóstico depende de si la lesión nerviosa fue debida a presión o si se desgarraron las fibras nerviosas. En el primer caso, la mejoría se aprecia al cabo de unas pocas semanas. Es esencial cuidar el ojo expuesto. Cuando la parálisis persiste, puede estar indicada una neuroplastia. La parálisis facial puede malinterpretarse como una ausencia de los músculos depresores de la boca, que es un cuadro benigno, o con variantes del síndrome de Moebius.

Las lesiones de otros nervios periféricos, tanto dentro del útero como durante el parto, son raras, salvo cuando se asocian a fracturas o hemorragias.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 121

# Reanimación neonatal y urgencias en el paritorio

Jennifer M. Brady  
y Beena D. Kamath-Rayne

La mayoría de los neonatos realizan la transición a la vida extrauterina sin dificultades, pero una pequeña proporción requiere reanimación tras el parto (fig. 121.1). En los neonatos, la necesidad de reanimación suele deberse a un problema con la respiración que causa una ventilación inadecuada. Esto contrasta con la parada cardiaca en los adultos, que suele deberse a una circulación inadecuada. Los objetivos de la reanimación neonatal consisten en restablecer una respiración espontánea adecuada, obtener un gasto cardíaco apropiado y evitar la morbilidad y mortalidad asociadas con la lesión tisular (encéfalo, corazón, riñón) isquémica. Las situaciones de alto riesgo deberían *anticiparse* a partir de la anamnesis gestacional y del parto. La mejora de los cuidados perinatales y el diagnóstico prenatal de las anomalías fetales permiten un transporte materno apropiado para los partos de alto riesgo. Los neonatos que nacen con flacidez, cianosis, apnea o sin pulso requieren una reanimación inmediata antes de determinar la escala de Apgar del primer minuto. Los esfuerzos de reanimación rápidos y apropiados mejoran la probabilidad de evitar la lesión encefálica y de lograr un resultado satisfactorio.

### REANIMACIÓN NEONATAL

Véase también el capítulo 81.

Las guías para el **Programa de reanimación neonatal (PRN)** se basan en las recomendaciones del International Liaison Committee on Resuscitation Consensus on Treatment Recommendations. Estas recomendaciones proponen un enfoque de evaluación/respuesta *integrado* para la evaluación inicial del lactante, consistente en la evaluación simultánea del aspecto general y de



**Fig. 121.1** Estimaciones de los neonatos que requieren reanimación al nacer. (De Wall SN, Lee ACC, Niermeyer S, et al: Neonatal resuscitation in low-resource settings: what, who, and how to overcome challenges to scale up? Int J Gynaecol Obstet 107:S47-S64, 2009, Fig 1.)

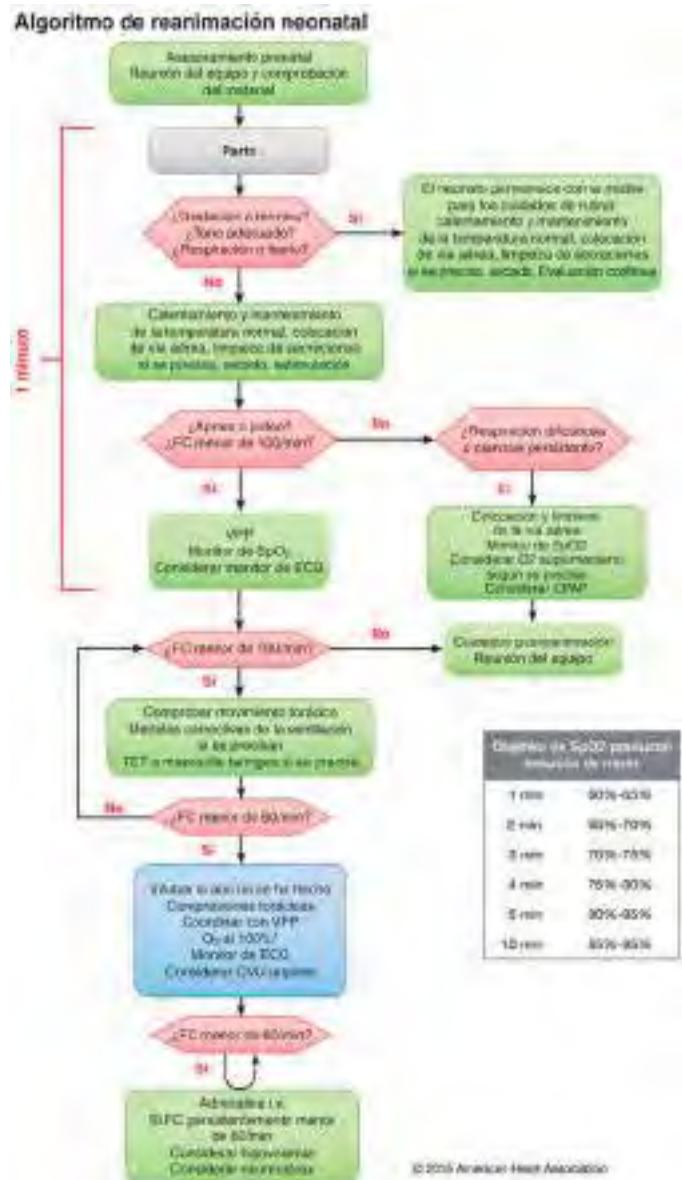
los factores de riesgo del lactante. Los principios fundamentales consisten en la evaluación de la vía aérea y la instauración de una respiración eficaz y una circulación adecuada. Las guías también hacen hincapié en la evaluación y la respuesta a la frecuencia cardíaca neonatal.

Antes del nacimiento de un bebé, se debería preparar adecuadamente el parto. Debería estar presente al menos un profesional capaz de realizar reanimación neonatal en el parto. Si se prevé una reanimación avanzada, debería disponerse de más personas para ayudar. Se debería contar con el material necesario, que suele consistir en una cuna radiante, mantas, gorrito para lactantes, estetoscopio, pera para aspiración, catéter de aspiración con toma de vacío en pared, dispositivo de bolsa-mascarilla, fuente de oxígeno con mezclador, pulsioxímetro, laringoscopio con pala y tubos endotraqueales (TET). Puede que se requiera más material, en función de los detalles específicos del embarazo. Esto debería preverse y estar fácilmente disponible. El material se debe comprobar para verificar que funciona adecuadamente. Los miembros del equipo deberían presentarse a sí mismos, definir un líder del equipo, asignar los papeles para la reanimación y comentar qué acciones llevarán a cabo durante la reanimación. Para las reanimaciones complejas, puede que uno de los miembros tenga como única misión controlar el tiempo y registrar las intervenciones que se realizan, tanto para garantizar que se efectúan los pasos adecuados de la manera oportuna como para revisarlo en una reunión posterior.

Justo después de nacer, hay que secar, calentar y estimular a todos los neonatos a término. Si el neonato no necesita reanimación, estos pasos pueden realizarse en el abdomen materno mientras se realiza el pinzamiento diferido del cordón. De forma simultánea, se debería evaluar el tono, el esfuerzo respiratorio y la frecuencia cardíaca del neonato (fig. 121.2).

La incapacidad de iniciar o de mantener el esfuerzo respiratorio es bastante frecuente al nacer y en el 5-10% de los nacimientos se requiere alguna intervención. Los neonatos con **apnea primaria** responden a la estimulación estableciendo una respiración normal. Los neonatos con **apnea secundaria** requieren alguna ayuda ventilatoria para establecer un esfuerzo respiratorio espontáneo. La apnea secundaria suele originarse en el sistema nervioso central (SNC) debido a asfixia, o a nivel periférico por trastornos neuromusculares. Los pulmones de los neonatos afectados por anomalías como hipoplasia pulmonar y prematuridad puede que no sean distensibles y los esfuerzos iniciales de comenzar las respiraciones pueden ser inadecuados para iniciar una ventilación suficiente.

Los pasos de la reanimación neonatal deben seguir el ABC: A, anticipar y establecer una **vía Aérea** permeable colocando al bebé con una ligera extensión de la cabeza, en posición de olfateo y con aspiración si las secreciones bloquean la vía aérea; B, iniciar la **respiración (Breathing)** primero utilizando estimulación táctil, seguida de ventilación con ventilación positiva (VPP) mediante un dispositivo de bolsa-mascarilla y la inserción de un TET si el bebé sigue apneico o la VPP no logra una ventilación eficaz; y C, mantener la **Circulación** con compresiones torácicas y fármacos, si es



**Fig. 121.2** Algoritmo de reanimación neonatal. CPAP, presión positiva continua en la vía aérea; CVU, catéter venoso umbilical; FC, frecuencia cardíaca; i.v., intravenoso; TET, tubo endotraqueal; VPP, ventilación con presión positiva. \*En este momento de la reanimación se administra oxígeno al 100%. (De Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, et al: Part 13. Neonatal resuscitation: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care, Circulation 132[Suppl 2]:S542-S560, 2015, Fig 1.)

preciso. En la figura 121.2 se muestran los pasos que deben seguirse para la evaluación y reanimación neonatales inmediatas.

En los neonatos a término después de la estimulación, si no se observan respiraciones, o la frecuencia cardíaca es <100 lpm, se debería aplicar VPP a través de un dispositivo de bolsa-mascarilla del tamaño apropiado y bien ajustado. La VPP debería iniciarse a presiones de alrededor de 20 cmH<sub>2</sub>O a un ritmo de 40-60 respiraciones/min inicialmente, con una fracción del 21% de oxígeno inspiratorio (FIO<sub>2</sub>) para los neonatos a término.

A la vez que se inicia la VPP, se debería colocar un pulsioxímetro en la mano derecha (preductal) y los electrodos cardíacos en el tórax. Previamente, se recomendaba que el gas inspirado usado en la reanimación neonatal fuese oxígeno al 100%. Sin embargo, la reanimación con aire ambiente en los neonatos a término es igual de eficaz y puede reducir los riesgos de hiperoxia, que se asocia con un flujo sanguíneo cerebral menor y la producción de radicales libres de oxígeno. El aire ambiente es el gas

inicial de elección para la reanimación neonatal en los neonatos a término. La concentración de O<sub>2</sub> administrada debería ajustarse a continuación a demanda para obtener las saturaciones de O<sub>2</sub> previstas en un neonato a término después del parto, según el rango de referencia normal por minuto de vida (v. fig. 121.2).

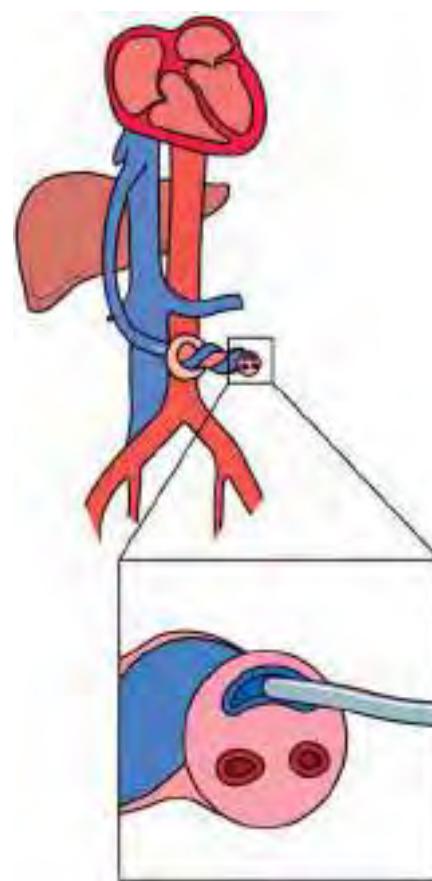
Una ventilación satisfactoria y eficaz se caracteriza por una elevación adecuada del tórax, unos ruidos respiratorios simétricos, una mejora de la coloración rosada, una frecuencia cardíaca >100 lpm, un incremento de la saturación de O<sub>2</sub>, respiraciones espontáneas y una mejora del tono. Si después de 30 s de aplicar VPP no hay signos de una ventilación eficaz, deberían aplicarse medidas correctivas para mejorar la ventilación. Las seis medidas correctivas de la ventilación pueden recordarse con la regla mnemotécnica MRSOPA: reajuste de la mascarilla, recolocación de la cabeza, succión de la boca y la nariz, abertura (*open*) de la boca, aumento de la presión y vía aérea alternativa.

En los neonatos con depresión respiratoria grave que no responden a la VPP con bolsa-mascarilla después de haber aplicado las medidas correctivas, se debería realizar una intubación endotraqueal. Para los neonatos con una vía aérea por lo demás normal que pesen <1.000 g, el tamaño del TET suele ser de 2,5 mm, para los de 1.000-2.000 g, de 3 mm y para los que pesan más de 2.000 g, de 3,5 mm. Una regla general para la profundidad de inserción desde el labio superior en centímetros es de 6 más el peso del niño en kilogramos. Una mala respuesta a la ventilación puede tener varias causas: mascarilla poco ajustada, colocación inadecuada del TET, intubación esofágica, obstrucción de la vía aérea, presión insuficiente, derrame pleural, neumotórax, exceso de aire en el estómago causante de resistencia abdominal, asistolia, hipovolemia, hernia diafragmática, o asfixia intrauterina prolongada. Se dispone de varios dispositivos para detectar el CO<sub>2</sub> espirado y para confirmar la colocación precisa del TET. Una mascarilla laringea también puede ser una herramienta eficaz para establecer una vía aérea, sobre todo si la VPP es ineficaz y los intentos de intubación son infructuosos.

La etiología subyacente de la inmensa mayoría de los neonatos con bradicardia no es una causa cardiaca primaria, sino el resultado de una **ventilación ineficaz**. Por tanto, si la frecuencia cardíaca sigue siendo menor de 60 lpm después de 60 s de VPP con medidas correctivas MRSOPA, se debe intubar al neonato (si no se ha hecho ya) para lograr una ventilación eficaz. Una vez que el niño está intubado, si la frecuencia cardíaca se mantiene por debajo de 60 lpm, se deberían iniciar las compresiones torácicas con ventilación continuada y con una FIO<sub>2</sub> aumentada al 100%. Las compresiones torácicas deberían iniciarse a nivel del tercio inferior del esternón a un ritmo de 90/min. La relación de compresiones/ventilación es de 3:1 (90 compresiones:30 respiraciones). El profesional que realiza las compresiones torácicas debe ser distinto al encargado de la ventilación. Existen dos técnicas diferentes para realizar las compresiones torácicas: la técnica del pulgar y la de dos dedos. Para la *técnica del pulgar*, los extremos de ambos pulgares se utilizan para deprimir el esternón y los dedos de cada lado rodean el tórax; este es el método de elección para realizar las compresiones torácicas, porque se ha demostrado que logra una presión arterial mayor, aumenta la perfusión coronaria y causa menos fatiga. La técnica de los *dos dedos* consiste en deprimir el esternón con las puntas de los dedos medio e índice mientras se sujetan la espalda con la palma de la otra mano. En los neonatos, con independencia de si se ha asegurado una vía aérea alternativa, las compresiones torácicas siempre se coordinan con VPP. Las compresiones torácicas deberían continuar sin interrupción durante 45-60 s antes de reevaluar la frecuencia cardíaca para determinar los siguientes pasos.

Los fármacos pocas veces son necesarios, pero se debería administrar **adrenalina** cuando la frecuencia cardíaca sea menor de 60 lpm después de 60 s de ventilación y compresiones torácicas combinadas o durante la asistolia. La **bradicardia** permanente en los neonatos suele ser atribuible a la hipoxia secundaria a parada respiratoria y a menudo responde rápidamente a una ventilación eficaz por sí sola. La bradicardia persistente a pesar de una reanimación aparentemente adecuada sugiere una ventilación inapropiada o un compromiso cardiaco más grave.

Por lo general, la vena umbilical puede canularse con facilidad y es el método de elección para la administración de fármacos y de expansores de volumen durante la reanimación neonatal (fig. 121.3). El TET puede utilizarse para la administración de adrenalina si no se dispone aún de un acceso intravenoso. La adrenalina (solución 1:10.000 en dosis de 0,1-0,3 ml/kg por vía *intravenosa* o de 0,5-1 ml/kg por vía *intratraqueal*) se administra en la asistolia o si la frecuencia cardíaca es menor de 60 lpm de forma continua después de 60 s de reanimación combinada. La dosis puede repetirse cada 3-5 min. Si después de una reanimación adecuada continua durante 10 min no se detecta la frecuencia cardíaca, es razonable interrumpir las medidas de reanimación.



**Fig. 121.3** Catéter venoso umbilical colocado de urgencia, adecuado para la reanimación neonatal.

## REANIMACIÓN DEL NEONATO PREMATURO

La reanimación del neonato prematuro debería seguir los mismos pasos que la del neonato a término, con algunas consideraciones especiales. Mientras que la reanimación de los neonatos a término debería comenzar con aire ambiente, la de la mayoría de los lactantes prematuros puede iniciarse con una FIO<sub>2</sub> ligeramente mayor, del 21-30%. La pulsioximetría de la mano preductal (derecha) debería utilizarse para ajustar las concentraciones de O<sub>2</sub> con el fin de obtener las saturaciones indicadas según el algoritmo de PRN (v. fig. 121.2).

Se debería prestar una atención especial a *mantener al neonato prematuro caliente en el paritorio*. Los proyectos de mejora de la calidad han iniciado una serie de medidas para mejorar la temperatura al ingreso de los neonatos prematuros en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y han incluido intervenciones como unas temperaturas ambientales más elevadas en el paritorio, la colocación inmediata de los neonatos prematuros en una bolsa de plástico o bajo una envoltura de plástico, en lugar de secarlos, así como el uso de un colchón exotérmico para la reanimación y el transporte del neonato prematuro.

El **pinzamiento diferido del cordón** durante 1-3 minutos se puede realizar en los neonatos tanto prematuros como a término, pero se recomienda sobre todo en los prematuros. Entre los beneficios para los neonatos a término hay que citar una concentración mayor de hemoglobina al nacer, con unos depósitos de hierro mayores en los primeros meses de vida. Otros beneficios para los neonatos prematuros son una mejora de la estabilidad hemodinámica, una disminución de la necesidad de soporte inotrópico, la reducción de la necesidad de transfusiones y el menor riesgo de enterocolitis necrotizante y de hemorragia intraventricular. El American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomienda un pinzamiento diferido del cordón al menos 30-60 s tras el parto para los neonatos a término y prematuros vigorosos. Sin embargo, no está claro si el pinzamiento diferido del cordón debería continuarse cuando el neonato requiera reanimación. Los estudios están evaluando si el inicio de las respiraciones antes del pinzamiento diferido del cordón es beneficioso tanto para la estabilidad hemodinámica como para reducir la mortalidad neonatal.



**Fig. 121.4** Procedimiento EXIT. Bebé con teratoma y síndrome de obstrucción crítica de la vía aérea. La tráquea está desplazada hacia la región cervical lateral. (Por cortesía del Dr. Mark Wulkan, Pediatric Surgery, Emory University.)

## CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES EN EL PARITORIO

### Meconio

La tinción meconial del líquido amniótico puede ser un indicio de estrés fetal. Previamente, la presencia de líquido amniótico teñido de meconio en un neonato no vigoroso requería intubación traqueal para intentar aspirar el meconio por debajo de las cuerdas vocales; las recomendaciones del PRN (7.<sup>a</sup> edición) ya no respaldan esta práctica. Si un neonato nace a través de un líquido amniótico teñido de meconio, no importa si está vigoroso o no; se le deberían aplicar las mismas medidas de reanimación básica y debería evaluarse como cualquier otro neonato. La intubación traqueal puede diferir el inicio de una VPP eficaz, que ayudaría al bebé a respirar y a lograr un intercambio gaseoso eficaz.

### Desprendimiento de placenta

El desprendimiento de placenta (*abruptio placentae*) en el parto puede causar una pérdida de sangre fetal masiva y que el neonato esté hipovolémico y anémico al nacer. Los neonatos pueden estar pálidos y apneicos, con hipotonía, hipoperfusión y bradicardia. Además de realizar la reanimación neonatal rutinaria, cuando se sospeche que un neonato está sintomático por un desprendimiento de placenta, se debería colocar un catéter venoso umbilical (CVU) en una posición baja y obtener sangre urgente del grupo O Rh negativo. En caso de hemorragia aguda, la sangre debería administrarse tan rápido como sea posible en aliquotas de 10 ml/kg en el paritorio. Es crucial mantener una comunicación adecuada entre los obstetras y los pediatras sobre la sospecha de un desprendimiento para identificarlo y tratar al niño con rapidez.

### Encefalopatía neonatal

Los neonatos con encefalopatía neonatal nacen con anomalías de la función neurológica, incluidos el nivel de conciencia, el tono muscular y los reflejos. Aunque existen muchas etiologías posibles, cuando los síntomas se acompañan de un evento perinatal definido, como un prolapse del cordón o un desprendimiento de placenta, la causa supuesta es una **lesión cerebral hipóxica-isquémica**. Estos neonatos suelen nacer con una alteración del impulso respiratorio. Además de la reanimación neonatal rutinaria, los neonatos a término en quienes se sospeche una encefalopatía neonatal deberían enfriarse de forma pasiva en el paritorio, para lo que no se debe encender la cuna radiante. Después de la reanimación y estabilización iniciales se puede realizar una exploración neurológica más exhaustiva para valorar si el neonato cumple los criterios formales de encefalopatía moderada o grave, con el fin de realizar un enfriamiento corporal total (v. cap. 120.4).

### Obstrucción de la vía aérea

La hipoplasia de la mandíbula con desplazamiento posterior de la lengua puede causar una obstrucción de la vía aérea (síndromes de

Pierre Robin, Stickler, DiGeorge y otros; v. cap. 337). Los síntomas pueden aliviarse temporalmente traccionando de la lengua o de la mandíbula hacia delante o colocando al niño en decúbito prono. Otras causas infrecuentes de obstrucción de la vía aérea al nacer son la atresia o estenosis laringea, los teratomas, los higromas y los tumores orales. Una obstrucción crítica de la vía aérea fetal y luego neonatal es una urgencia en el paritorio. Los cuidados perinatales en embarazos de alto riesgo han permitido un diagnóstico prenatal más frecuente de estos trastornos. Cuando se realiza un diagnóstico prenatal, la planificación puede determinar dónde debe realizarse el parto y cuáles son las intervenciones disponibles en ese momento. El procedimiento de **tratamiento intraparto extrauterino (EXIT)** proporciona tiempo para asegurar la vía aérea en un neonato en quien se sabe desde la etapa prenatal que tiene una obstrucción crítica de la vía aérea, antes de separarlo de la placenta (fig. 121.4). El intercambio uteroplacentario de gases se mantiene durante todo el procedimiento.

### Dificultad respiratoria

Tanto las anomalías congénitas como las causas iatrogénicas secundarias a la reanimación requerida pueden contribuir a la dificultad respiratoria en el neonato. Un **abdomen excavado** sugiere una hernia diafragmática, al igual que la asimetría del contorno o del movimiento torácico. Un neonato con una hernia diafragmática conocida debería ser intubado de inmediato en el paritorio y se debería colocar una sonda nasogástrica para evitar la distensión intestinal por gas por el llanto o la VPP. A continuación, el neonato debería trasladarse a un centro terciario de referencia para su evaluación y tratamiento quirúrgicos (v. cap. 122.1).

En los neonatos con diagnóstico prenatal de anasarca puede haber derrames pleurales al nacer, lo que impide una expansión pulmonar y un intercambio gaseoso adecuados. Asimismo, los neonatos que requieren VPP en el paritorio presentan un riesgo de desarrollar un **neumotórax**. La presencia de hipoplasia pulmonar o de líquido teñido de meconio conlleva un riesgo mayor de esta complicación. Desde el punto de vista clínico, los neonatos con derrame pleural o neumotórax presentan dificultad respiratoria e hipoxia, con disminución de los ruidos respiratorios del lado afectado. La transiluminación puede ser útil para confirmar el diagnóstico. Está indicado realizar la evacuación urgente de un neumotórax o de un derrame pleural sin confirmación radiológica en un neonato que no responda a las medidas de reanimación y que tenga ruidos respiratorios asimétricos, bradicardia y cianosis. Se debería utilizar un angiocatéter conectado a una llave de tres pasos y a una jeringa para la evacuación. En caso de neumotórax se debería insertar un angiocatéter perpendicular a la pared torácica por encima del borde superior de la costilla en el segundo espacio intercostal, en la línea medioclavicular, y evacuar el aire. En caso de derrame pleural, con el neonato en decúbito supino, el angiocatéter debería insertarse en el 4.<sup>º</sup> o 5.<sup>º</sup> espacio intercostal en la línea axilar anterior y dirigirlo en sentido posterior para evacuar el líquido (v. cap. 122).

## Defectos de la pared abdominal y del tubo neural

El tratamiento adecuado de los pacientes con defectos de la pared abdominal (onfalocele, gasterosquisis) en el paritorio previene una pérdida excesiva de líquido y minimiza el riesgo de lesión de la víscera expuesta. La **gasterosquisis** es el defecto más frecuente y normalmente el intestino no está recubierto por una membrana. El intestino expuesto se debe colocar cuidadosamente en una bolsa de plástico transparente y estéril tras el parto. El **onfalocele** suele estar cubierto por una membrana y se debe tener cuidado de no romperla. Se debería colocar una sonda nasogástrica y los neonatos deben ser trasladados a un centro de referencia terciario para la consulta quirúrgica y la evaluación de las anomalías asociadas (v. cap. 125).

Asimismo, los neonatos nacidos con defectos del tubo neural, como un mielomeningocele, necesitan cuidados especiales en el parto para proteger el tejido del tubo neural expuesto frente a los traumatismos y las infecciones; los neonatos deberían colocarse en decúbito lateral o prono para la reanimación. La localización del defecto del tubo neural debería cubrirse con un apósito estéril húmedo para evitar la desecación y la infección. A continuación, el neonato debería trasladarse a un centro terciario de referencia para su evaluación y tratamiento quirúrgicos.

## LESIONES OBSTÉTRICAS

### Sistema nervioso central

En los neonatos se pueden observar lesiones tanto extracraneales como intracraneales después del parto. Entre las **lesiones extracraneales** se incluyen el cefalohematoma, el caput succedaneum y la hemorragia subgaleal. Entre las lesiones obstétricas intracraneales, se observan la hemorragia subdural, la hemorragia subaracnoidea y el hematoma epidural. La lesión intracraneal obstétrica más frecuente es la **hemorragia subdural**, cuya incidencia aumenta en los partos vaginales con ayuda instrumental (v. caps. 120.1 y 120.2).

### Fracturas

La clavícula es el hueso que se fractura con más frecuencia durante el trabajo de parto y el expulsivo. Es particularmente vulnerable a la lesión en el expulsivo difícil del hombro en el contexto de la **distocia de hombros**, así como en los partos de nalgas con los brazos extendidos. En el tratamiento de la distocia de hombros, el obstetra puede fracturar intencionadamente la clavícula para que el parto pueda progresar. Los síntomas de fractura clavicular son la ausencia de movimientos libres del brazo en el lado afectado, una crepitación o irregularidad ósea palpable, así como la asimetría o ausencia del reflejo de Moro en el lado afectado. El pronóstico de esta fractura es excelente. A menudo, no se requiere un tratamiento específico, aunque en ocasiones el brazo y el hombro del lado afectado se inmovilizan para mayor comodidad.

Las fracturas de los huesos largos son bastante raras. Las lesiones suelen manifestarse con ausencia de los movimientos espontáneos de la extremidad. También puede haber una afectación nerviosa asociada. El tratamiento consiste en la inmovilización de la extremidad afectada con una férula y el seguimiento ortopédico.

### Lesiones del plexo braquial

Las lesiones del plexo braquial se deben al estiramiento y desgarro de dicho plexo (raíces espinales C5-T1) durante el parto. Aunque la distocia de hombros se asocia con un riesgo mayor de lesión del plexo braquial, también se puede producir durante un parto rutinario (v. cap. 120.6).

## CUIDADOS CONTINUOS TRAS LA REANIMACIÓN

En la «hora de oro» tras el parto de un neonato se debería hacer hincapié en la eficacia de la reanimación neonatal, los cuidados posreanimación, la prevención de la hipotermia, la lactancia materna inmediata si es posible, la prevención de la hipoglucemias y la hipotermia terapéutica para los casos de encefalopatía neonatal moderada o grave (asfixia al nacer). Después de que las medidas de soporte hayan estabilizado el estado del neonato, se debería realizar un diagnóstico específico e instaurar un tratamiento continuo apropiado.

Después de la reanimación y estabilización iniciales, un neonato con una acidosis metabólica significativa puede requerir más tratamiento con bicarbonato sódico y/o 10 ml/kg de expansor de volumen. Si se sospecha una infección, se debería comenzar a administrar los antibióticos apropiados lo antes posible. La encefalopatía neonatal grave también puede deprimir la función miocárdica y causar un shock cardiogénico a pesar de la recuperación de las frecuencias cardíaca y respiratoria. Los líquidos y la dopamina o la adrenalina en infusión continua deberían comenzarse después de las medidas de reanimación iniciales, para mejorar el gasto cardíaco en un

neonato con hipoperfusión periférica, pulsos débiles, hipotensión, taquicardia u oliguria. Con independencia de la encefalopatía neonatal o de la respuesta a la reanimación, los neonatos con asfixia deberían monitorizarse estrechamente en busca de signos de lesión tisular hipóxico-isquémica multiorgánica (v. cap. 120.4).

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 122

# Enfermedades del aparato respiratorio

Shawn K. Ahlfeld

Los trastornos respiratorios son la causa más frecuente de ingreso en las unidades de cuidados intensivos neonatales, tanto de recién nacidos a término como prematuros. Los signos y síntomas de dificultad respiratoria consisten en cianosis, quejido respiratorio, aleteo nasal, tiraje, taquipnea, ruidos respiratorios disminuidos con estertores y roncus, o ambos, y palidez. Son muchas las lesiones anatómopatológicas que pueden ser responsables de las alteraciones respiratorias, y entre ellas están los trastornos pulmonares, de las vías respiratorias, cardiovasculares, del sistema nervioso central, infecciosas y de otra índole (fig. 122.1).

En ocasiones resulta difícil diferenciar las etiologías respiratorias de las no respiratorias basándose exclusivamente en los signos clínicos. Los signos de dificultad respiratoria constituyen una indicación para una exploración física y una evaluación diagnóstica que incluya la determinación de la ventilación mediante gasometría arterial y de la oxigenación mediante pulsioximetría, así como la evaluación de los campos pulmonares mediante una radiografía de tórax. El tratamiento adecuado y a tiempo es fundamental para mejorar el pronóstico.

### 122.1 Transición a la respiración pulmonar

Shawn K. Ahlfeld

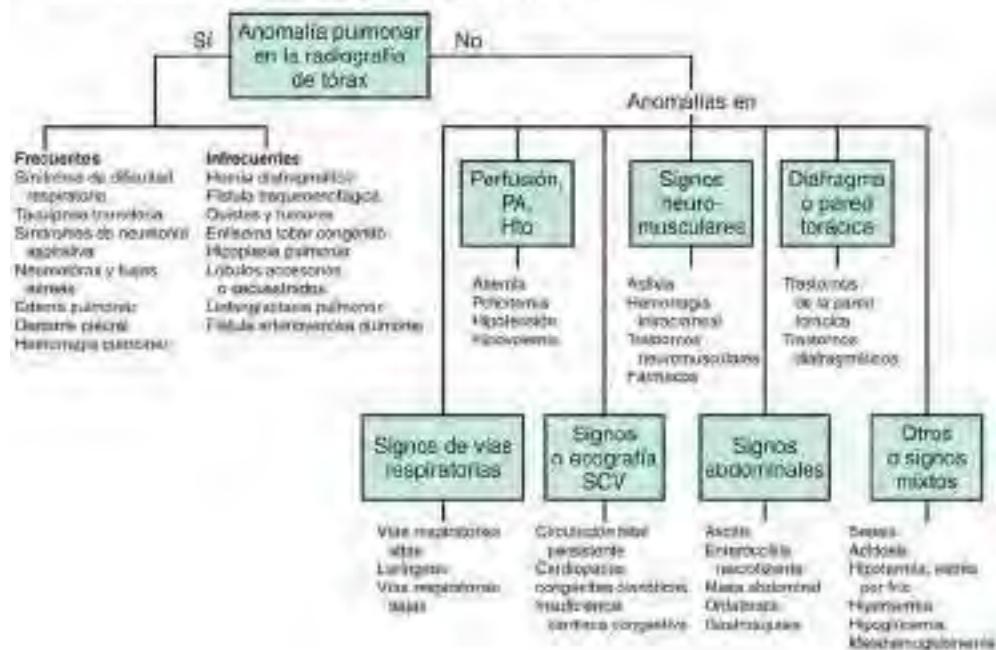
El establecimiento satisfactorio de una función pulmonar adecuada en el momento del nacimiento depende de la permeabilidad de las vías respiratorias, del desarrollo funcional de los pulmones y de la madurez del control respiratorio. Se debe eliminar el *líquido que llena los pulmones del recién nacido* y reemplazarlo por gas. Este proceso comienza antes del nacimiento con un transporte activo de sodio a través del epitelio pulmonar que empuja el líquido desde la luz pulmonar hacia el intersticio y su posterior reabsorción en el sistema vascular. El aumento de las concentraciones de catecolaminas circulantes, vasopresina, prolactina y glucocorticoides activa la absorción de líquido pulmonar y desencadena el cambio del epitelio pulmonar que pasa de secretar cloruro a reabsorber sodio. Se debe establecer y mantener la **capacidad residual funcional (CRF)** para desarrollar una relación ventilación-perfusión que permita un intercambio óptimo de oxígeno y anhídrido carbónico entre los alveolos y la sangre.

### LA PRIMERA RESPIRACIÓN

El inicio de la primera respiración se debe a una disminución de la tensión arterial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ) y del pH, así como a una elevación de la tensión parcial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ) debida a la interrupción de la circulación placentaria, la redistribución del gasto cardíaco, la disminución de la temperatura corporal y diversos estímulos táctiles y sensoriales. Las contribuciones relativas de estos estímulos al inicio de la respiración no están claras.

Aunque los recién nacidos que respiran espontáneamente no necesitan una presión de apertura para crear flujo aéreo, los neonatos que requieren **ventilación con presión positiva (VPP)** al nacer necesitan una presión de apertura de 13-32 cmH<sub>2</sub>O y tienen más probabilidad de restablecer la CRF si generan una respiración espontánea con presión negativa. Las presiones esofágicas inspiratorias asociadas con las primeras respiraciones espontáneas

### Recién nacido con dificultad respiratoria aguda



**Fig. 122.1** Recién nacido con dificultad respiratoria aguda. Hto, hematocrito; PA, presión arterial, SCV, sistema cardiovascular. (De Battista MA, Carlo WA: Differential diagnosis of acute respiratory distress in the neonate. En Frantz ID, editor: Tufts University School of Medicine and Floating Hospital for Children reports on neonatal respiratory diseases, vol. 2, issue 3, Newtown, PA, 1992, Associates in Medical Marketing Co.)

en los recién nacidos a término oscilan entre 45 y 90 cmH<sub>2</sub>O. Esta presión elevada, secundaria a la espiración contra una glótis parcialmente cerrada, puede ayudar a establecer la CRF, pero es difícil de imitar con seguridad mediante la ventilación artificial. Esas presiones mayores para iniciar la respiración también son necesarias para vencer las fuerzas opuestas de la tensión superficial (sobre todo en las vías respiratorias de menor calibre) y la viscosidad del líquido que aún permanece en la vía respiratoria, así como para introducir alrededor de 50 ml/kg de aire en los pulmones, de los que 20-30 ml/kg permanecen en ellos después de la primera respiración para establecer la CRF. El **surfactante** que reviste los alveolos aumenta la aireación de los pulmones que no tienen gas al reducir la tensión superficial, lo que disminuye la presión necesaria para abrir los alveolos. La entrada de aire en los pulmones desplaza el líquido, disminuye la presión hidrostática en la vasculatura pulmonar y aumenta el flujo sanguíneo pulmonar. A su vez, este incremento del flujo sanguíneo pulmonar aumenta el volumen de sangre del pulmón y la superficie vascular eficaz disponible para la captación de líquido. El resto del líquido drena a través de los linfáticos pulmonares, las vías respiratorias, el mediastino y el espacio pleural. La evacuación del líquido puede complicarse en los niños que nacen por cesárea o debido a un déficit de surfactante, cuando existe una lesión endotelial, hipalbuminemia, una presión venosa pulmonar elevada o cuando el neonato está sedado.

Si se comparan con los recién nacidos a término, los lactantes prematuros tienen una pared torácica de gran distensibilidad y podrían estar en desventaja a la hora de establecer la CRF. Las anomalías de la relación ventilación-perfusión son mayores y persisten durante más tiempo en los lactantes prematuros, los cuales pueden presentar hipoxemia e hipercapnia como consecuencia de atelectasias, cortocircuitos intrapulmonares, hipoventilación y atrapamiento de gas. Los recién nacidos más pequeños e inmaduros son los que presentan los trastornos más intensos, que pueden confundirse con un **síndrome de dificultad respiratoria (SDR)**. Sin embargo, incluso en los recién nacidos a término sanos, la oxigenación se deteriora poco tiempo después de nacer y la saturación de oxígeno (So<sub>2</sub>) solo aumenta gradualmente y supera el 90% después de unos 5 minutos. Además, debido a que la presión arterial pulmonar en el pulmón fetal es relativamente alta, es frecuente que exista un cortocircuito derecha-izquierda a través del conducto arterioso poco después de nacer. Si se realiza una pulsioximetría poco después de nacer, se recomienda medir la So<sub>2</sub> preductal en la extremidad superior derecha.

### PATRONES DE RESPIRACIÓN NEONATAL

Durante el sueño de los primeros meses de vida, los recién nacidos a término sanos (y con más frecuencia los prematuros) pueden presentar episodios en los que la respiración regular esté entrecortada por pausas cortas. Este patrón

de **respiración periódica** se caracteriza por episodios breves de pausas respiratorias de 5-10 s, seguidos de una serie de respiraciones rápidas a un ritmo de 50-60 respiraciones/minuto durante 10-15 s. Las interrupciones respiratorias breves no se asocian a un cambio de coloración ni de la frecuencia cardíaca. La respiración periódica es una característica normal de la respiración neonatal y no tiene importancia pronóstica.

### 122.2 Apnea

Shawn K. Ahlfeld

La **apnea** es una interrupción prolongada de la respiración y debe distinguirse de la **respiración periódica**, porque la apnea suele asociarse con enfermedades graves. Aunque no existe un consenso generalizado, la apnea suele definirse como la interrupción de la respiración durante un periodo  $\geq 20$  s, o un periodo  $< 20$  s que se asocia a un cambio del tono, palidez, cianosis o bradicardia ( $< 80-100$  lpm). La apnea puede clasificarse como obstructiva, central o mixta, en función de la ausencia de esfuerzo respiratorio y/o de flujo aéreo. La **apnea obstructiva** (inestabilidad faríngea, flexión del cuello) se caracteriza por ausencia de flujo aéreo, con persistencia del movimiento de la pared torácica. La faringe puede colapsarse después de las presiones negativas en la vía respiratoria que se generan durante la inspiración o debido a la descoordinación de la lengua y del resto de músculos de las vías respiratorias superiores que intervienen en el mantenimiento de su permeabilidad. La **apnea central** obedece a una disminución de los estímulos que el sistema nervioso central (SNC) envía a los músculos respiratorios y causa una ausencia tanto del flujo aéreo como de los movimientos de la pared del tórax. El control de la respiración depende sobre todo de la edad gestacional; la frecuencia de la apnea es inversamente proporcional a dicha edad. La inmadurez de los centros respiratorios del tronco del encéfalo se traduce en una menor respuesta al CO<sub>2</sub> y en una respuesta paradójica a la hipoxia, que produce apnea en lugar de hiperventilación. La **apnea mixta** se observa sobre todo en la **apnea de la prematuridad** (50-75% de casos), con una apnea obstructiva que precede a una apnea central. Los episodios breves de apnea suelen ser centrales, mientras que los prolongados tienden a ser mixtos. La apnea depende del estadio del sueño, de modo que su frecuencia aumenta durante el sueño activo (movimientos oculares rápidos).

Aunque la apnea suele observarse en neonatos prematuros debido a una inmadurez del control respiratorio o a una enfermedad asociada, la apnea en los lactantes a término es infrecuente y a menudo se asocia con patología grave y requiere una evaluación diagnóstica precoz. La apnea se asocia a

Tabla 122.1

Causas potenciales de apnea y bradicardia neonatales

Sistema nervioso central	Hemorragia intraventricular, fármacos, convulsiones, lesión hipoxica, hernias, trastornos neuromusculares, síndrome de Leigh, infarto o anomalías del tronco del encéfalo (p. ej., atrofia olivopontocerebelosa), lesión medular después de anestesia general
Respiratorias	Neumonía, lesiones obstructivas de las vías respiratorias, cierre de las vías respiratorias altas, prematuridad extrema, reflejo laríngeo, parálisis del nervio frénico, neumotórax, hipoxia
Infecciosas	Sepsis, meningitis (bacteriana, micótica, viral), virus sincitial respiratorio, tos ferina
Gastrointestinales	Alimentación por vía oral, movimientos intestinales, enterocolitis necrosante, perforación intestinal
Metabólicas	↓ Glucosa, ↓ calcio, ↓↑ sodio, ↑ amoníaco, ↑ ácidos orgánicos, ↑ temperatura ambiente, hipotermia
Cardiovasculares	Hipotensión, hipertensión, insuficiencia cardíaca, anemia, hipovolemia, tono vagal
Otras	Inmadurez del centro respiratorio, estado de sueño Colapso posnatal súbito inesperado

muchas enfermedades primarias neonatales (tabla 122.1). Estos trastornos producen apnea por depresión directa del control de la respiración por el SNC (hipoglucemia, meningitis, fármacos, hemorragia intracraneal, convulsiones), alteraciones del aporte de oxígeno (shock, sepsis, anemia) o defectos de la ventilación (obstrucción de la vía aérea, neumonía, debilidad muscular). *El neonato a término con apnea debería recibir monitorización cardiorrespiratoria continua mientras se evalúa la presencia de sepsis/meningitis bacteriana o vírica, de hemorragia intracraneal, de convulsiones o de inestabilidad de la vía aérea.* El tratamiento de soporte y la monitorización estrecha son esenciales mientras se determina la etiología subyacente y se trata de forma apropiada.

## APNEA DE LA PREMATURIDAD

La apnea de la prematuridad se debe a una inmadurez del control respiratorio, se produce en la mayoría de los casos en neonatos con menos de 34 semanas de edad gestacional (EG) y aparece en ausencia de enfermedades predisponentes identificables. La incidencia de apnea idiopática de la prematuridad es inversamente proporcional a la EG. La apnea de la prematuridad es casi omnipresente en los neonatos nacidos con menos de 28 semanas de EG y la incidencia disminuye rápidamente desde el 85% de los lactantes nacidos con menos de 30 semanas de EG hasta el 20% de los nacidos con menos de 34 semanas de EG. La apnea de la prematuridad puede iniciarse durante los primeros días o semanas de vida, pero a menudo se retrasa si hay un SDR u otras causas de dificultad respiratoria. En los lactantes prematuros sin enfermedades respiratorias puede haber episodios apneicos durante la primera semana posnatal con igual frecuencia.

En los recién nacidos prematuros, la apnea se define como la interrupción de la respiración durante un mínimo de 20 s o la interrupción de cualquier duración si se acompaña de cianosis y bradicardia (<80-100 lpm). La incidencia de bradicardia asociada aumenta con la duración de la apnea precedente y es proporcional a la gravedad de la hipoxia. Los episodios breves de apnea (10 s) no se suelen asociar con bradicardia, mientras que su incidencia es mayor en los episodios más prolongados (>20 s). En más del 95% de los casos, la **bradicardia** aparece 1-2 segundos después de la apnea y en la mayoría es sinusal, aunque también puede ser nodal. La bradicardia *sin apnea* se debe a las respuestas vagales y, de forma excepcional, al bloqueo cardíaco. Los episodios breves y autorresolutivos de desaturación de oxígeno observados durante la monitorización continua son normales en los recién nacidos y no requieren tratamiento.

Los neonatos prematuros nacidos con menos de 35 semanas de EG tienen un riesgo de apnea de la prematuridad, por lo que deberían someterse a monitorización cardiorrespiratoria. La apnea que se produce sin otros signos clínicos de enfermedad en las primeras 2 semanas en un neonato prematuro probablemente sea una apnea de la prematuridad, por lo que no suele requerirse una evaluación adicional de otras etiologías. Sin embargo,

inicio de la apnea en un neonato prematuro previamente sano después de la segunda semana de vida (o, como se ha indicado previamente, en un neonato a término en cualquier momento) es un evento crítico que puede asociarse con una patología subyacente grave. Se debe realizar una evaluación precoz de los efectos secundarios de la medicación, las alteraciones metabólicas, las anomalías estructurales del SNC, la hemorragia intracraneal, las convulsiones o la sepsis/meningitis.

## TRATAMIENTO

En los episodios leves e intermitentes, a veces basta con una estimulación táctil suave o con la administración de flujo y/o de oxígeno suplementario por una cánula nasal para corregir el cuadro. La **presión positiva continua en la vía aérea nasal** (CPAPn, 3-5 cmH<sub>2</sub>O) y la **cánula nasal de alto flujo humidificado y caliente** (CNAFHC, 1-4 l/min) son tratamientos apropiados para la apnea mixta u obstructiva. La eficacia tanto de la CPAPn como de la CNAFHC se relaciona con su capacidad de evitar el colapso de la vía aérea superior para impedir su obstrucción. Ambas se usan ampliamente, pero puede que la CPAPn sea preferible en los neonatos extremadamente prematuros por su eficacia y seguridad demostradas.

La apnea recurrente o persistente de la prematuridad se trata de forma eficaz con **metilxantinas**, que aumentan el impulso respiratorio central al disminuir el umbral de respuesta a la hipercapnia y al aumentar la contractilidad del diafragma y evitar la fatiga diafragmática. La teofilina y la cafeína tienen una eficacia similar a la de las metilxantinas, pero se prefiere la cafeína por su semivida más prolongada y el menor potencial de efectos secundarios (menos taquicardia e intolerancia a las tomas). En neonatos prematuros, la cafeína reduce la incidencia y la gravedad de la apnea de la prematuridad, facilita el éxito de la extubación de la ventilación mecánica, reduce la tasa de **displasia broncopulmonar (DBP)** y mejora los resultados del neurodesarrollo. El tratamiento con cafeína se puede administrar con seguridad por vía oral (v.o.) o intravenosa (i.v.) con una dosis de carga inicial de 20 mg/kg de citrato de cafeína seguida 24 h después de dosis de mantenimiento una vez al día de 5 mg/kg (aumentada a 10 mg/kg/día si se precisa para la apnea persistente). Debido a que la ventana terapéutica es amplia (nivel terapéutico: 8-20 µg/ml) y los efectos secundarios graves asociados con la cafeína son raros, la monitorización de las concentraciones séricas del fármaco suelen ser innecesarias. La monitorización se realiza sobre todo mediante observación de los signos vitales (taquicardia) y de la respuesta clínica. Las dosis mayores de cafeína pueden ser más eficaces y carecer de efectos adversos graves, pero se necesitan más estudios para garantizar la seguridad. Los estudios de cohortes retrospectivos sugieren que el inicio de la cafeína en los primeros 3 días de vida en neonatos extremadamente prematuros (<28 semanas de EG) puede mejorar los resultados. Sin embargo, es razonable diferir el tratamiento con cafeína hasta que se produzca la apnea. El tratamiento con cafeína suele continuarse hasta que el neonato no presenta una apnea o bradicardia clínicamente significativa durante 5-7 días sin soporte respiratorio con presión positiva, o hasta las 34 semanas de edad posmenstrual (EPM).

En un neonato con una anemia significativa, la transfusión de concentrados de eritrocitos aumenta la capacidad de transporte de O<sub>2</sub> de la sangre, mejora la oxigenación tisular y se asocia con una reducción de la apnea a corto plazo. Sin embargo, parece improbable que tenga un beneficio a largo plazo sobre la apnea. El **reflujo gastroesofágico (RGE)** es frecuente en neonatos, pero a pesar de que se ha asociado con la apnea de forma anecdótica, los datos *no respaldan* una relación causal entre el RGE y los eventos apneicos. En los neonatos prematuros, los fármacos que inhiben la producción de ácido gástrico tienen efectos secundarios potencialmente perjudiciales (aumento de la incidencia de sepsis, enterocolitis necrotizante, muerte) y pueden en realidad aumentar la incidencia de apnea y bradicardia. Por tanto, el uso rutinario de fármacos que inhiben la síntesis de ácido gástrico o que estimulan la motilidad gastrointestinal para reducir la frecuencia de apnea en los neonatos prematuros debería desaconsejarse.

## PRONÓSTICO

La apnea de la prematuridad se resuelve espontáneamente en el 92% de los neonatos a las 37 semanas de EPM y en el 98% a las 40 semanas de EPM. Sin embargo, los neonatos nacidos mucho antes de las 28 semanas de EG pueden tener eventos de apnea y bradicardia hasta las 44 semanas de EPM. Después de las 44 semanas de EPM, los eventos extremos (apnea >30 s y/o bradicardia <60 lpm durante >10 s) son muy raros. El periodo durante el que debe observarse a un neonato para garantizar la resolución de la apnea y de la bradicardia no se ha definido y es muy variable en función de los centros. Sin embargo, muchos expertos recomendarían que un neonato tuviese un periodo libre de eventos de 5-7 días antes del alta. Aunque la naturaleza y la gravedad de los eventos debería determinar la duración de la observación, los estudios de cohortes retrospectivos suficientemente amplios sugieren que un periodo

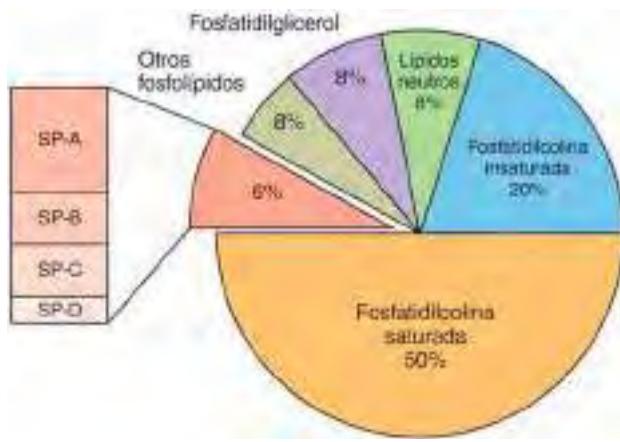
libre de eventos de 1-3 días (neonatos nacidos a partir de 30 semanas de EG), de 9-10 días (27-28 semanas de EG) o de 13-14 días (<26 semanas de EG) predice la resolución de la apnea hasta en el 95% de los neonatos de forma satisfactoria. Los episodios bradicárdicos breves y aislados asociados con la alimentación oral son frecuentes en los neonatos prematuros y no se suelen considerar significativos durante el periodo libre de eventos. Aunque no se recomienda de forma rutinaria para los neonatos prematuros con apnea de la prematuridad, en casos *raro*s un neonato con apnea persistente y prolongada puede ser dado de alta con monitorización cardiorrespiratoria domiciliaria. Si no hay eventos significativos, la monitorización domiciliaria puede interrumpirse con seguridad a las 44 semanas de EPM. No hay evidencia de que la monitorización domiciliaria evite la muerte.

A pesar de su alta frecuencia en los neonatos prematuros, se desconocen los daños asociados con la apnea de la prematuridad. Sin embargo, la apnea de la prematuridad no parece alterar el pronóstico de un neonato a menos que sea grave, recidivante y refractaria al tratamiento. Un tratamiento eficaz y precoz, así como una monitorización cuidadosa, es vital para evitar una hipoxia prolongada y grave, que puede aumentar el riesgo de muerte y de deterioro del desarrollo neurológico.

### APNEA DE LA PREMATURIDAD Y SÍNDROME DE MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE

Aunque los recién nacidos prematuros tienen un riesgo mayor de síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL), la apnea de la prematuridad no aumenta más el riesgo. La máxima incidencia de SMSL se produce antes en los neonatos nacidos a las 24-28 semanas de EG (47,1 semanas de EPM frente a las 53,5 semanas de EPM). La evidencia epidemiológica de que la colocación de los recién nacidos en decúbito supino reduce la tasa de SMSL en más del 50% sugiere que es la postura y no la prematuridad el principal factor que influye en la incidencia del SMSL. El decúbito supino sobre una superficie firme para dormir separada de la cama de los progenitores, el fomento de la lactancia materna y el uso del chupete durante el sueño reducen la incidencia de SMSL. Evitar la exposición al humo del tabaco y la ausencia de consumo de alcohol o de drogas ilegales por los progenitores durante el embarazo también son importantes para prevenir el SMSL.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.



**Fig. 122.2** Composición del surfactante. SP-A, proteína asociada al surfactante A; SP-B, proteína asociada al surfactante B; SP-C, proteína asociada al surfactante C; SP-D, proteína asociada al surfactante D. (De Jobe AH, Ikegami M: Biology of surfactant, Clin Perinatol 28:655-669, 2001.)

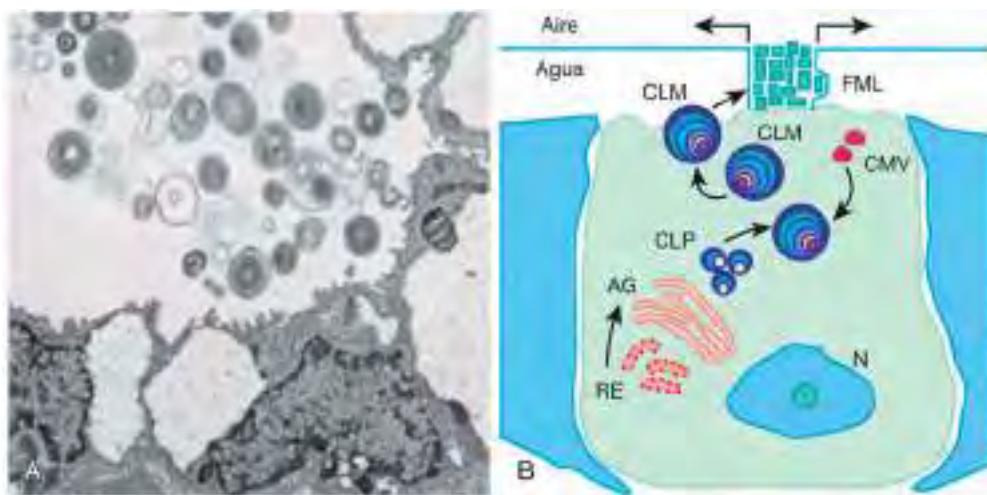
residual. Aunque el surfactante está presente en concentraciones elevadas en homogenados de pulmón fetal hacia las 20 semanas de gestación, no llega a la superficie pulmonar hasta después. Aparece en el líquido amniótico entre las 28 y las 32 semanas. Los niveles maduros de surfactante pulmonar suelen observarse después de las 35 semanas de gestación.

Los componentes principales del surfactante son la dipalmitoilfosfatidícolina (lecitina), el fosfatidílglycerol, las apoproteínas (proteínas del surfactante: SP-A, SP-B, SP-C y SP-D) y el colesterol (fig. 122.2). A medida que avanza la EG se sintetizan cada vez más fosfolípidos que se almacenan en las células alveolares tipo II (fig. 122.3). Estos surfactantes se liberan en los alveolos, donde reducen la tensión superficial y ayudan a mantener la estabilidad alveolar al final de la inspiración. La síntesis de surfactante depende en parte de que el pH, la temperatura y la perfusión sean normales. La asfixia, la hipoxemia y la isquemia pulmonar, sobre todo si aparecen hipovolemia, hipotensión y estrés por frío, pueden inhibir dicha síntesis. Las altas concentraciones de O<sub>2</sub> y la ventilación mecánica pueden lesionar el revestimiento epitelial de los pulmones, lo que disminuye todavía más la secreción de surfactante.

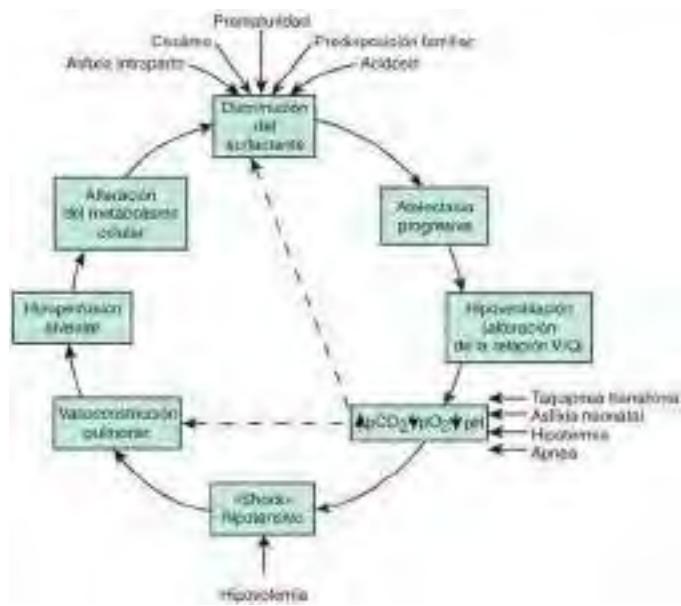
La **atelectasia** hace que los alveolos estén perfundidos pero no ventilados, lo que origina hipoxia. La disminución de la distensibilidad pulmonar, los volúmenes corrientes pequeños, el incremento del espacio muerto fisiológico y la ventilación alveolar insuficiente producen al final hipercapnia. La combinación de hipercapnia, hipoxia y acidosis origina una vasoconstricción arterial pulmonar que incrementa el cortocircuito de derecha a izquierda a través del agujero oval, del conducto arterioso e incluso en el interior del pulmón. La lesión progresiva de las células epiteliales y endoteliales, así como la formación de membranas hialinas, altera aún más la oxigenación, lo que da lugar a un círculo vicioso de reducción de la producción de surfactante, empeoramiento de la atelectasia, lesión pulmonar e hipoxia grave (fig. 122.4).

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones del SDR suelen aparecer a los pocos minutos del nacimiento, aunque pueden pasarse por alto durante varias horas en los neonatos prematuros más grandes, cuando las respiraciones superficiales y rápidas son más notorias. Una taquipnea de comienzo tardío debe sugerir otras enfermedades. Algunos pacientes necesitan reanimación en el nacimiento a causa de una asfixia intraparto o de una dificultad respiratoria grave precoz (sobre todo cuando el peso al nacer es inferior a 1.000 g). Suele observarse taquipnea, quejido respiratorio intenso (a menudo audible), tiraje intercostal y subcostal, aleteo nasal y cianosis. Los ruidos respiratorios pueden ser normales o atenuados y presentan un soplo tubárico rudo; en las inspiraciones profundas pueden escucharse estertores finos. La evolución natural del SDR en tratamiento consiste en un empeoramiento progresivo de la cianosis y de la disnea. Si el tratamiento no es el adecuado, la presión arterial puede disminuir; a medida que el cuadro empeora, la cianosis y la palidez aumentan, y el quejido disminuye o acaba por desaparecer. *La respiración irregular y las pausas de apnea son signos ominosos que obligan a una intervención inmediata.* Los pacientes no tratados también pueden tener una acidosis mixta metabólica y respiratoria, edema, ileo y oliguria. La insuficiencia respiratoria se instaura cuando la enfermedad progresiona con rapidez. En la mayoría de los casos las manifestaciones alcanzan un



**Fig. 122.3** A, Pulmón fetal de rata (bajo aumento), día 20 (término: día 22) que muestra células de tipo II en desarrollo, glucógeno almacenado (áreas pálidas), cuerpos laminares secretados y mielina tubular. B, Posible vía para el transporte, la secreción y la recaptación de surfactante. AG, aparato de Golgi; CLM, cuerpo laminar maduro; CLP, cuerpo laminar pequeño; CMV, cuerpo multivesicular; FML, figura de entramado de mielina tubular; N, núcleo; RE, retículo endoplasmático. (A, por cortesía de Mary Williams, MD, University of California, San Francisco; B, de Hansen T, Corbet A: Lung development and function. En Taueusch HW, Ballard RA, Avery MA, editors: Schaffer and Avery's diseases of the newborn, ed 6, Philadelphia, 1991, Saunders.)



**Fig. 122.4** Factores que contribuyen a la patogenia de la enfermedad de la membrana hialina. La posibilidad de un «círculo vicioso» perpetúa la hipoxia y la insuficiencia pulmonar. V/Q, relación ventilación-perfusión. (De Farrell P, Zachman R: Pulmonary surfactant and the respiratory distress syndrome. En Quilligan EJ, Kretchmer N, editors: Fetal and maternal medicine, New York, 1980, Wiley. Reimpresa con autorización de John Wiley and Sons, Inc.)

máximo en 3 días y luego se observa una mejoría gradual. Esta mejoría suele ir precedida de la recuperación espontánea de la diuresis y, a su vez, de una mejoría de los valores de la gasometría con concentraciones menores de  $O_2$  inspirado y/o menos soporte ventilatorio. La muerte puede deberse a un deterioro importante del intercambio gaseoso, a fugas de aire alveolar (enfisema intersticial pulmonar, neumotórax), a hemorragia pulmonar o a hemorragia intraventricular (HIV).

## DIAGNÓSTICO

La evolución clínica, los hallazgos de las radiografías de tórax y los valores de la gasometría ayudan a establecer el diagnóstico clínico. En las radiografías de tórax, los pulmones pueden tener un aspecto característico, aunque no patognomónico, que consiste en un volumen pulmonar bajo, un parénquima con una granulación reticular fina difusa (aspecto en vidrio esmerilado) y



**Fig. 122.5** Lactante con síndrome de dificultad respiratoria. Obsérvese los pulmones granulares, el broncograma aéreo y el esófago lleno de aire. Se necesitan radiografías A, anteroposterior, y B, lateral, para distinguir la arteria umbilical del catéter venoso y para determinar el nivel de inserción apropiado. La proyección lateral muestra con claridad que el catéter se ha insertado en una vena umbilical y que está situado en el sistema portal hepático. A indica el tubo endotracheal; B indica el catéter venoso umbilical en la unión de la vena umbilical, el conducto venoso y la vena porta; C indica el catéter de la arteria umbilical que se ha introducido hasta la aorta a nivel de T12. (Por cortesía de Walter E. Berdon, Babies Hospital, New York City.)

broncogramas aéreos (fig. 122.5). La radiografía inicial a veces es normal, y el patrón típico se desarrolla en las primeras 24 horas. Los hallazgos radiológicos pueden ser muy variables, sobre todo en los neonatos que ya han recibido tratamiento sustitutivo con surfactante y/o soporte respiratorio con presión positiva; esta variación suele dar lugar a una correlación escasa entre los hallazgos radiológicos y la evolución clínica. Los hallazgos gasométricos se caracterizan inicialmente por hipoxemia y, más tarde, por hipoxemia progresiva, hipercapnia y una acidosis metabólica variable.

La sepsis precoz puede ser indistinguible del SDR en el diagnóstico diferencial. En los neonatos con neumonía, la radiografía de tórax puede ser idéntica a la del SDR. Ciertos factores clínicos, como la colonización materna por estreptococo del grupo B con una profilaxis antibiótica intraparto inadecuada, la fiebre materna ( $>38,6^\circ\text{C}$ ), la corioamnionitis o la rotura

prolongada de membranas ( $>12$  h), se asocian con un mayor riesgo de sepsis precoz. Aunque el hemograma completo no es ni sensible ni específico para el diagnóstico de sepsis precoz, la presencia de una neutropenia marcada se ha asociado con un riesgo mayor. Las cardiopatías congénitas cianóticas (en particular el retorno venoso pulmonar anómalo total) también pueden imitar las características clínicas y radiológicas de un SDR. La ecocardiografía de flujo en color debe realizarse en los recién nacidos que no respondan a la reposición de surfactante para descartar una cardiopatía congénita cianótica, así como para determinar la persistencia del conducto arterioso y valorar la resistencia vascular pulmonar (RVP). La hipertensión pulmonar persistente, los síndromes aspirativos (de meconio, líquido amniótico), el neumotórax espontáneo, los derrames pleurales y las malformaciones congénitas (malformaciones congénitas de las vías aéreas pulmonares, linfangiectasia pulmonar, hernia diafragmática o enfisema lobar) se deben tener en cuenta cuando la evolución clínica es atípica, pero suelen diferenciarse del SDR mediante un estudio radiológico y de otro tipo. La taquipnea transitoria puede distinguirse por su evolución clínica más breve y más leve y se caracteriza por una necesidad escasa o nula de  $O_2$  suplementario.

Aunque los trastornos genéticos son infrecuentes, pueden contribuir a la dificultad respiratoria. Las anomalías de los genes de las proteínas surfactantes B y C, así como de un gen responsable de transportar el surfactante a través de las membranas, el transportador ABC 3 (ABCA3), se asocian con una enfermedad respiratoria familiar grave y a menudo mortal. La **proteinosis alveolar congénita** (déficit congénito de la proteína B del surfactante) es una rara enfermedad familiar que suele manifestarse como un síndrome de dificultad respiratoria grave y mortal, predominantemente en recién nacidos a término y casi a término (v. cap. 434). En los casos atípicos de SDR, para establecer el diagnóstico de déficit de surfactante puede ser útil realizar un perfil pulmonar (relación lecitina:esfingomielina y determinación de fosfatidilglicerol) en el aspirado traqueal. Otras causas familiares de dificultad respiratoria neonatal (no de SDR) son la mucopolisacaridosis, la displasia acinar, la linfangiectasia pulmonar y la displasia alveolocapilar.

## PREVENCIÓN

Algunas medidas preventivas importantes son evitar las cesáreas innecesarias o intempestivas ( $<39$  semanas EG) o la inducción del trabajo de parto, realizar los cuidados correctos de los embarazos y partos de alto riesgo (como la administración de corticoides antes del nacimiento) y la predicción de la inmadurez pulmonar y la posible aceleración de la maduración intrauterina (v. cap. 119). La monitorización fetal intrauterina prenatal e intraparto también puede reducir el riesgo de asfixia fetal, que se asocia con una mayor incidencia y gravedad del SDR.

La administración prenatal de corticoides a las mujeres antes de la semana 37 de gestación puede disminuir de forma significativa la incidencia y la mortalidad del SDR y la mortalidad neonatal global. Los corticoides prenatales también disminuyen 1) la mortalidad global, 2) el ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y la necesidad y la duración del soporte ventilatorio, así como 3) la incidencia de HIV grave, enterocolitis necrotizante (ECN), sepsis de comienzo precoz y retrasos del desarrollo neurológico, todo ello sin afectar negativamente al crecimiento posnatal. Los corticoides prenatales no aumentan el riesgo de muerte materna, corioamnionitis o sepsis puerperal. La **betametasona** y la **dexametasona** se han usado prenatalmente. La administración prenatal de betametasona puede reducir la incidencia de mortalidad neonatal en mayor medida que la dexametasona.

Aunque los corticoides prenatales solían reservarse para los partos prematuros antes de las 34 semanas de gestación, la administración de betametasona antes de un parto prematuro tardío ( $34^{+0}$  a  $36^{+6}$  semanas de gestación) reduce significativamente la necesidad de soporte respiratorio y la incidencia de complicaciones respiratorias graves. Por tanto, el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomienda plantear la administración de corticoides prenatales en todas las mujeres entre las 24 y las 36 semanas de gestación que presenten un trabajo de parto prematuro y que probablemente den a luz en un plazo de 1 semana.

## TRATAMIENTO

El defecto básico que necesita tratamiento en el SDR es el intercambio pulmonar inadecuado de  $O_2$ - $CO_2$ . El tratamiento de soporte básico (termorregulador, circulatorio, fluidoterapia, electrólitos y respiratorio) es esencial mientras se establece y se mantiene la CRF. Es fundamental una monitorización cuidadosa y frecuente de las frecuencias cardíaca y respiratoria, la  $Sao_2$ , la  $Pao_2$ , la  $Paco_2$ , el pH, los electrólitos, la glucosa, el hematocrito, la presión arterial y la temperatura. Suele ser necesario cateterizar la arteria umbilical. La mayoría de los casos de SDR se resuelve de forma espontánea,

por lo que el objetivo del tratamiento es minimizar las variaciones fisiológicas anormales y los problemas iatrogénicos superpuestos. El mejor lugar para tratar a estos niños es una UCIN.

La monitorización periódica de la  $Pao_2$ , la  $Paco_2$  y el pH es un aspecto importante del tratamiento y se usa para proporcionar cuidados de soporte; esta monitorización es esencial si se utiliza ventilación asistida. La oxigenación ( $Sao_2$ ) debería evaluarse mediante pulsioximetría continua. Las muestras de sangre capilar tienen una utilidad limitada para determinar la  $Po_2$ , pero pueden ser útiles para monitorizar la  $Pco_2$  y el pH. La monitorización de los parámetros gasométricos y de la presión arterial media a través de un catéter arterial umbilical o periférico es útil para tratar los estados similares al shock que se pueden producir durante las horas iniciales en los neonatos prematuros que han sufrido asfixia o que tienen un SDR grave (v. fig. 121.3). La posición de un catéter radiopaco debería comprobarse radiológicamente tras su inserción (v. fig. 122.5). La punta de un catéter arterial umbilical debería situarse a nivel de L3-L5 justo por encima de la bifurcación de la aorta o de T6-T10. La colocación y supervisión deberían llevarlas a cabo personal capacitado y experimentado. Los catéteres deberían retirarse cuando los pacientes ya no tengan indicaciones para su uso continuado, generalmente cuando el neonato está estable y la fracción inspiratoria de oxígeno ( $FIO_2$ ) sea  $<40\%$ .

## Presión positiva continua en la vía aérea nasal

El oxígeno humidificado y caliente debería administrarse a una concentración suficiente para mantener la  $Pao_2$  entre 50 y 70 mmHg ( $Sao_2$  del 91-95%) con el fin de mantener una oxigenación tisular normal a la vez que se minimiza el riesgo de toxicidad por  $O_2$ . Si existe una dificultad respiratoria significativa (tiraje grave y quejido respiratorio) o si la  $Sao_2$  no se puede mantener por encima del 90% con una  $FIO_2 \geq 40-70\%$ , está indicado aplicar CPAP a 5-10 cmH<sub>2</sub>O y suele producir una mejoría rápida de la oxigenación. La CPAP nasal reduce el colapso de los alveolos con deficiencia de surfactante y mejora tanto la CRF como la relación ventilación-perfusión. *La aplicación precoz de CPAPn para estabilizar a los neonatos prematuros de riesgo desde una etapa temprana (en el paritorio) reduce la necesidad de ventilación mecánica.*

A la vista de los beneficios del tratamiento sustitutivo con surfactante, además de los posibles efectos protectores de la CPAPn, algunos expertos recomiendan la intubación para el tratamiento sustitutivo con surfactante profiláctico o de rescate precoz, seguida de la extubación para volver a usar la CPAPn inmediatamente después de que el niño esté estable (por lo general, en un plazo de minutos a menos de una hora). El método mencionado previamente suele denominarse **intubar, surfactante y extubar** (INSURE). Se ha desarrollado una variación del método INSURE denominada **terapia con surfactante mínimamente invasiva** (MIST, *minimally invasive surfactant therapy*) o **administración de surfactante mínimamente invasiva** (LISA, *less invasive surfactant administration*) en la que se usa una sonda de alimentación de pequeño calibre, en lugar de un tubo endotraqueal (TET), para administrar surfactante intratraqueal a un lactante que presenta respiración espontánea con CPAPn. La combinación de surfactante de rescate de forma precoz mediante los métodos INSURE, MIST o LISA con CPAPn se ha asociado con una menor necesidad de ventilación mecánica, y la evidencia reciente sugiere unos beneficios modestos a la hora de prevenir la DBP. La necesidad de CPAPn suele disminuir tras las 72 h de vida aproximadamente y en la mayoría de los neonatos puede retirarse la CPAPn poco después. *La ventilación asistida y el surfactante están indicados para los neonatos con SDR que no pueden mantener una saturación de oxígeno mayor del 90% cuando respiran oxígeno al 40-70% y reciben CPAPn.*

Se prefiere utilizar CPAPn como soporte respiratorio inicial para los neonatos extremadamente prematuros, con el fin de minimizar la lesión pulmonar asociada al respirador y evitar las complicaciones pulmonares a largo plazo. La menor necesidad de soporte respiratorio cuando se usa CPAPn puede permitir mantener la distensión pulmonar mientras se evita la lesión pulmonar. La CPAPn precoz es beneficiosa en comparación con la intubación y el surfactante profiláctico, porque evitar la ventilación mecánica se asocia con una reducción de la mortalidad y/o de la DBP. Los lactantes en los extremos de EG ( $<24$  sem) y los que no se expusieron a corticoides prenatales aún pueden beneficiarse de la intubación y la profilaxis con surfactante.

## Ventilación mecánica

Los neonatos con insuficiencia respiratoria o apnea persistente necesitan ventilación mecánica. No existe un consenso unánime sobre las definiciones estrictas de la insuficiencia respiratoria en los neonatos extremadamente prematuros con SDR, pero unos criterios razonables de dicha

insuficiencia son 1) un pH en sangre arterial inferior a 7,20, 2) una  $\text{Paco}_2 \geq 60 \text{ mmHg}$ , 3) una  $\text{Sao}_2 < 90\%$  con concentraciones de  $\text{O}_2$  del 40-70% y una CPAPn de 5-10 cm $\text{H}_2\text{O}$  y 4) una apnea persistente o grave. El objetivo de la ventilación mecánica es mejorar la oxigenación y la ventilación sin causar una lesión pulmonar ni toxicidad por oxígeno. Los rangos aceptables de valores de gasometría arterial varían considerablemente entre los centros, pero suelen ser:  $\text{Pao}_2$  de 50-70 mmHg,  $\text{Paco}_2$  de 45-65 mmHg (y mayor tras los primeros días de vida cuando el riesgo de HIV es menor) y pH de 7,20-7,35. Durante la ventilación mecánica, la oxigenación mejora al aumentar la  $\text{FIO}_2$  o la presión media de las vías aéreas. La presión media de las vías aéreas puede aumentarse elevando la presión inspiratoria pico (PIP), el tiempo inspiratorio, la frecuencia del respirador o la presión positiva teleespiratoria (PEEP, *positive end-expiratory pressure*). El ajuste de la presión suele ser el más eficaz. Sin embargo, una PEEP excesiva puede impedir el retorno venoso, lo que reduce el gasto cardíaco y el aporte de  $\text{O}_2$ . La respiración asistida para los neonatos con SDR debería incluir siempre una PEEP apropiada (v. cap. 89.1). Los niveles de PEEP de 4-6 cm $\text{H}_2\text{O}$  suelen ser seguros y eficaces. La eliminación del  $\text{CO}_2$  está determinada por la ventilación minuto, que es un producto del volumen corriente (dependiente del tiempo inspiratorio y de la PIP) y de la frecuencia del respirador. Debido a la homogeneidad de la patología pulmonar asociada con el SDR, una estrategia de frecuencia alta ( $\geq 60$  respiraciones/min) y volumen corriente bajo (4-6 ml/kg) suele ser eficaz. Los metaanálisis que han comparado las frecuencias altas ( $>60$  respiraciones/min) y bajas (por lo general 30-40 respiraciones/min) (y supuestamente los volúmenes corrientes bajos frente a altos, respectivamente) han mostrado que una estrategia de frecuencia respiratoria alta produce menos fugas de aire y una tendencia hacia una mayor supervivencia. Cuando se usan frecuencias respiratorias altas, debería dejarse suficiente tiempo inspiratorio para evitar el atrapamiento de aire y una PEEP inadvertida.

### Modos de ventilación mecánica

La **ventilación mecánica intermitente sincronizada** (SIMV, *synchronized intermittent mechanical ventilation*) administrada mediante respiradores de flujo continuo ciclados por tiempo y limitados por presión es un método habitual de ventilación convencional para neonatos. Con la SIMV limitada por presión se aplica una PIP sincronizada con las propias respiraciones del paciente para una frecuencia por minuto especificada. Para las respiraciones por encima de la frecuencia establecida se proporcionan respiraciones con soporte de presión (8-10 cm $\text{H}_2\text{O}$  por encima de la PEEP) para ayudar a superar la resistencia asociada con la respiración espontánea a través del TET. En la **ventilación limitada por presión**, el volumen corriente administrado es directamente proporcional a la distensibilidad respiratoria. El tratamiento sustitutivo con surfactante provoca cambios rápidos de distensibilidad, que requieren prestar una atención cuidadosa a los volúmenes corrientes y los ajustes apropiados de la PIP. Los avances técnicos de los respiradores han permitido la administración constante de respiraciones con un volumen corriente muy pequeño ( $<10$  ml). En la **ventilación controlada por volumen** se selecciona un volumen corriente específico y la PIP necesaria para administrarlo varía inversamente con la distensibilidad respiratoria. Otros modos de ventilación controlada por volumen calculan la mínima PIP eficaz para administrar el volumen corriente seleccionado. La evidencia sugiere que la ventilación controlada por volumen produce menos fugas de aire y puede mejorar la supervivencia sin DBP.

La **ventilación de alta frecuencia** (VAF) consigue la ventilación minuto deseada usando volúmenes corrientes más pequeños y frecuencias más altas (300-1.200 respiraciones/min o 5-20 Hz). La VAF puede mejorar la eliminación del  $\text{CO}_2$  y mejora la oxigenación de los pacientes que no responden a los respiradores convencionales y de los que tienen un SDR grave, enfisema intersticial, neumotórax recurrentes o neumonía por aspiración de meconio. La **ventilación de alta frecuencia oscilatoria** (VAFO) y la **VAF en chorro (jet)** (VAFJ) son los dos métodos más utilizados. La VAFO puede disminuir la DBP, pero la magnitud del efecto probablemente sea pequeña. En la insuficiencia respiratoria grave refractaria a la ventilación mecánica convencional, las estrategias de VAFO que promueven el reclutamiento pulmonar y el tratamiento con surfactante pueden mejorar el intercambio gaseoso. La VAFJ es particularmente útil para facilitar la resolución de las fugas de aire. Cuando se compara el uso optativo de cualquier método de VAF con la ventilación convencional, no se suelen observar ventajas si se usa como estrategia inicial para tratar el SDR neonatal.

### Hipercapnia permisiva y evitación de la hiperoxia

La **hipercapnia permisiva** es una estrategia para el tratamiento de pacientes con soporte respiratorio en los que la prioridad se centra en la prevención de la lesión pulmonar asociada al respirador mediante la tolerancia de valores de  $\text{Paco}_2$  relativamente altos ( $>60$ -70 mmHg). La hipercapnia permisiva

puede aplicarse durante la CPAPn y la ventilación mecánica, pero no se ha demostrado que tenga un impacto significativo en el pronóstico. La **hiperoxia** también puede contribuir a la lesión pulmonar en los prematuros. Sin embargo, un rango de oxigenación menor (85-89%) comparado con uno más alto (91-95%) aumenta la mortalidad y no modifica las tasas de DBP, DBP/mortalidad, ceguera o deterioro del desarrollo neurológico. *Por tanto, actualmente se recomienda que el rango de saturación de oxígeno sea del 91-95%.*

### Interrupción de la ventilación mecánica

Las estrategias para el destete de los respiradores varían mucho y dependen de la mecánica pulmonar y de la disponibilidad de modos de ventilación. El uso de CPAPn después de la extubación evita el desarrollo de atelectasias tras la extubación y reduce la necesidad de reintubación. La **ventilación nasal intermitente con presión positiva** (VNIPP) sincronizada también disminuye la necesidad de reintubación en los niños prematuros, pero se dispone de pocos respiradores capaces de sincronizarse con la ventilación nasal. La administración de oxígeno mediante CNAFHC (1-8 l/min) suele utilizarse para el soporte de neonatos a término y casi a término después de la extubación. No está claro si la CPAPn, la VNIPP o la CNAFHC es más eficaz para favorecer el desarrollo pulmonar normal y evitar la DBP, pero hay más evidencia relacionada con la CPAPn en neonatos extremadamente prematuros. La carga previa con metilxantinas aumenta el éxito de la extubación.

### Tratamiento sustitutivo con surfactante

El **déficit de surfactante** es la fisiopatología fundamental del SDR. Los efectos inmediatos de la terapia sustitutiva con surfactante son la mejoría de los gradientes de oxígeno alveoloarteriales, la disminución del soporte respiratorio, el aumento de la distensibilidad pulmonar y la mejoría del aspecto de la radiografía de tórax. Con anterioridad se demostró que el tratamiento sustitutivo con surfactante intratraqueal para los neonatos prematuros sintomáticos justo después de nacer (profiláctico) o durante las primeras horas de vida (rescate precoz) reducía la fuga de aire y la mortalidad por SDR. Sin embargo, numerosos datos respaldan la viabilidad y la eficacia de la CPAPn profiláctica como método *primario* de soporte respiratorio para los neonatos prematuros con SDR. La CPAP iniciada al nacer es tan eficaz como el surfactante profiláctico o precoz y se asocia con una reducción de la DBP. *Por tanto, la CPAPn es la estrategia de elección para el tratamiento en el paritorio de un neonato prematuro con riesgo de SDR.*

En los recién nacidos con SDR que no responden a la CPAPn y que requieren intubación y ventilación mecánica, el tratamiento con surfactante endotraqueal debería comenzarse de inmediato para evitar la lesión pulmonar. Se administran dosis repetidas cada 6-12 h hasta un total de 2-4 dosis, dependiendo de cada preparado. El surfactante exógeno debería administrarlo un médico experto en reanimación y manejo respiratorio neonatales. También se necesita personal de enfermería y fisioterapeutas respiratorios expertos en el tratamiento respiratorio de los lactantes prematuros. Asimismo, debe disponerse de equipos de monitorización adecuados (radiología, laboratorio de gasometría y pulsioxímetros). Las complicaciones del tratamiento sustitutivo con surfactante consisten en hipoxia transitoria, hipercapnia, bradicardia e hipotensión, bloqueo del TET y hemorragia pulmonar.

Se dispone de varios preparados de surfactante, tanto sintéticos como naturales, derivados de fuentes animales. No parece haber beneficios significativos constantes de un preparado respecto a otro. Los neonatos que necesitan soporte respiratorio después de la primera semana de vida pueden experimentar episodios transitorios de disfunción del surfactante asociada temporalmente con episodios de infección y de deterioro respiratorio. En estos niños, la administración de surfactante puede ser beneficiosa.

### Otros tratamientos farmacológicos

Ningún tratamiento farmacológico tiene una eficacia mejor o igual a la de mantener la CRF (mediante un soporte respiratorio no invasivo y ventilación mecánica cuando sea necesario) y proporcionar un tratamiento sustitutivo con surfactante en el tratamiento del SDR. Aunque los corticoides sistémicos (sobre todo la dexametasona) son eficaces para mejorar la mecánica respiratoria y evitar la DBP y el fallecimiento, se asocian con un mayor riesgo de parálisis cerebral y de alteración del desarrollo neurológico cuando se usan de forma indiscriminada. Por tanto, el Consensus Group of the American Academy of Pediatrics y la Canadian Pediatric Society no recomiendan la utilización rutinaria de corticoides sistémicos para prevenir o tratar la DBP. La administración precoz (primeros 10 días de vida) de dosis bajas (1 mg/kg/día de hidrocortisona dos veces al día durante 7 días; 0,5 mg/kg/día durante 3 días) puede reducir el riesgo de DBP en

recién nacidos de menos de 28 semanas de EG. Por lo general, no se ha demostrado que la administración de corticoides inhalatorios a neonatos prematuros ventilados durante las primeras dos semanas después del parto ofrezca una ventaja consistente.

El óxido nítrico inhalado (NOi) se ha evaluado en niños prematuros después de observar su eficacia en los lactantes a término y en los nacidos casi a término con insuficiencia respiratoria hipoxémica. Aunque el NOi mejora la oxigenación en los lactantes a término y casi a término con insuficiencia respiratoria hipoxémica o hipertensión pulmonar persistente neonatal, los ensayos en neonatos prematuros no han mostrado un beneficio significativo. Los datos más actuales no respaldan la administración sistemática de NOi en los lactantes prematuros con insuficiencia respiratoria hipoxémica.

La hipotensión y un flujo bajo en la vena cava superior (VCS) se asocian con una mayor morbilidad del SNC y mortalidad y deben ser tratados mediante la administración prudente de cristaloïdes (si se sospecha una depleción de volumen debida a hemorragia o a pérdidas insensibles excesivas de líquidos) y el uso precoz de vasopresores. La dopamina es más eficaz para aumentar la presión arterial que la dobutamina. La hipotensión refractaria a los vasopresores, especialmente en neonatos con un peso inferior a 1.000 g, puede deberse a una insuficiencia suprarrenal transitoria. La administración de hidrocortisona endovenosa a 1-2 mg/kg/dosis cada 6-12 h puede mejorar la presión arterial y permitir interrumpir los vasopresores.

Como es difícil distinguir el SDR de las infecciones causadas por estreptococos del grupo B o por otras bacterias, puede estar indicada la antibioticoterapia empírica hasta que se disponga de los resultados de los hemocultivos. Se recomienda penicilina o ampicilina con aminoglucósidos, aunque la elección del antibiótico depende de los patrones recientes de sensibilidad bacteriana del hospital donde se esté tratando al niño (v. cap. 129).

## COMPLICACIONES

La observación y los cuidados intensivos precoces de los neonatos de alto riesgo pueden reducir significativamente la morbimortalidad asociada con el SDR y con otras enfermedades neonatales agudas. Los corticoides prenatales, el uso posnatal de surfactante y los mejores modos de ventilación han permitido que la mortalidad del SDR sea baja (alrededor del 10%). La mortalidad aumenta con la menor edad gestacional. Los resultados óptimos dependen de la disponibilidad de un personal experto y capacitado, de unos cuidados en unidades hospitalarias especialmente designadas y organizadas, de un material adecuado y de la ausencia de complicaciones, como asfixia grave, hemorragia intracraneal, o malformaciones congénitas irremediables.

Las complicaciones más graves de la intubación endotraqueal son las **fugas pulmonares de aire**, la asfixia debida a la obstrucción o el desplazamiento del tubo, la bradicardia durante la intubación o la aspiración y el desarrollo posterior de una **estenosis subglótica**. Otras complicaciones son la hemorragia debida a traumatismos durante la intubación, los seudodivertículos faríngeos posteriores, la necesidad de traqueostomía, la ulceración de los orificios nasales por la presión del tubo, la estenosis permanente de las fosas nasales por la lesión y cicatrización del tejido, debidas a la irritación o a la infección alrededor del tubo, la erosión del paladar, el arrancamiento de una cuerda vocal, la úlcera laringea, el papiloma de una cuerda vocal, la afonía persistente y el estridor o el edema laringeo.

Para disminuir la incidencia de estas complicaciones se deben poner en práctica medidas como la intubación por personal cualificado, la fijación adecuada del tubo, el uso de TET de polivinilo, la utilización del tubo de tamaño más pequeño que consiga una ventilación eficaz para intentar disminuir la isquemia y la necrosis local por presión, evitar los cambios frecuentes y el movimiento del tubo una vez colocado, evitar aspiraciones demasiado frecuentes y energéticas, y prevenir la infección mediante una limpieza meticulosa y la esterilización frecuente de todos los aparatos conectados o que pasen por el tubo. El personal que introduce el TET y cuida de su estado debe ser experto y capacitado.

Las **fugas extrapulmonares de aire** (neumotórax, neumomediastino, enfisema intersticial pulmonar) se observan en el 3-9% de los neonatos extremadamente prematuros con SDR (v. cap. 122.12). La VPP con presiones inspiratorias excesivas (y, por tanto, con volúmenes corrientes excesivos), bien durante la reanimación en el parto o en las horas iniciales de la ventilación mecánica, es un factor de riesgo frecuente, pero las fugas de aire también se pueden producir en neonatos con respiración espontánea. Aunque el riesgo de fuga de aire fue mayor en neonatos en quienes se usaba un nivel de CPAPn mayor (hasta 8 cmH<sub>2</sub>O) en el ensayo COIN (CPAP o intubación al nacer), en ensayos posteriores no se ha demostrado un efecto similar.

Los riesgos asociados a la **cateterización de la arteria umbilical** consisten en embolias, espasmos, trombosis y perforaciones vasculares, necrosis isquémica o química de vísceras abdominales, infección, hemorragia accidental, hipertensión y deterioro de la circulación de las piernas con la gangrena consiguiente. La aortografía ha demostrado la presencia de coágulos en las puntas, o su alrededor, del 95% de los catéteres colocados en la arteria umbilical. La ecografía aórtica puede usarse también para comprobar la existencia de trombosis. Una pequeña proporción de neonatos pueden desarrollar **hipertensión renovascular** días o semanas después del cateterismo de la arteria umbilical. Durante la cateterización de una arteria umbilical, una pierna puede aparecer blanca de forma transitoria. Esto suele deberse a un espasmo arterial reflejo cuya incidencia disminuye si se utilizan los catéteres de menor diámetro, sobre todo en los recién nacidos muy pequeños. Se debe retirar de inmediato el catéter e intentar introducirlo en la otra arteria. La **cateterización de la vena umbilical** se asocia a muchos de los mismos riesgos que la cateterización de la arteria. Otros riesgos son la perforación cardíaca y el taponamiento pericárdico; la colocación incorrecta de catéteres en la vena porta puede causar trombosis. El riesgo de una complicación clínica grave debida al cateterismo umbilical es probablemente del 2-5%.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 122.4 Displasia broncopulmonar

Shawn K. Ahlfeld

### INCIDENCIA

La displasia broncopulmonar (DBP, denominada también **enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad**) es un síndrome pulmonar clínico que se desarrolla en la mayoría de los neonatos extremadamente prematuros y se define por una necesidad prolongada de soporte respiratorio y oxígeno suplementario. Casi el 60% de los neonatos nacidos ≤ 28 semanas de gestación desarrollarán DBP, cuya incidencia aumenta inversamente con la edad gestacional. De los lactantes nacidos en el extremo de la viabilidad (22-24 sem), casi el 100% desarrollará DBP, y la mayoría tendrá una afectación moderada o grave. A medida que la asistencia neonatal ha mejorado y el uso de corticoides prenatales se ha convertido en el estándar de asistencia, la supervivencia de los recién nacidos en el extremo de la viabilidad ha mejorado y la prevalencia de DBP es mayor. En Estados Unidos, se producen 10.000-15.000 nuevos casos adicionales cada año. A pesar de décadas de experiencia, la incidencia de DBP prácticamente no ha variado.

### ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La DBP se desarrolla después del parto prematuro y las intervenciones de soporte vital necesarias (en particular, ventilación mecánica y oxígeno suplementario) que causan lesión pulmonar neonatal. A medida que el límite de la viabilidad ha disminuido gracias a los avances de los cuidados neonatales, el síndrome clínico asociado con la DBP ha evolucionado. Las características clínicas, radiológicas y de la histología pulmonar de la DBP clásica descritas en 1967, antes del uso generalizado de los corticoides prenatales y del surfactante posnatal, correspondían a una enfermedad de los neonatos prematuros que eran más maduros. Durante esa época, los neonatos nacidos con ≤ 30-32 semanas de gestación raramente sobrevivían. Los neonatos que desarrollaban DBP presentaban inicialmente un SDR clásico, pero la ventilación mecánica lesiva y el oxígeno suplementario excesivo necesarios para su soporte provocaban una enfermedad pulmonar fibroproliferativa grave. Las mejoras en los cuidados respiratorios, así como la introducción del surfactante y de los corticoides prenatales, han permitido unas estrategias de soporte respiratorio delicadas, de modo que la necesidad de un soporte respiratorio excesivo y de porcentajes elevados de oxígeno suplementario inspiratorio ha disminuido.

A pesar de la reducción de la enfermedad fibroproliferativa descrita previamente, los neonatos nacidos en la era moderna de los cuidados neonatales siguen requiriendo oxígeno suplementario durante períodos prolongados. La **nueva DBP** es una enfermedad sobre todo de neonatos con un peso al nacer menor de 1.000 g que nacieron antes de las 28 semanas de gestación y de los que algunos tenían una enfermedad pulmonar escasa o nula al nacer, pero que desarrollaron una insuficiencia respiratoria progresiva durante las primeras semanas de vida. Los neonatos con la nueva DBP nacen en un estadio más inmaduro de desarrollo pulmonar distal, y la histología pulmonar muestra una fibrosis sacular variable, una enfermedad mínima de la vía aérea, un desarrollo anormal de la microvasculatura pulmonar y

simplificación alveolar. Aunque la etiología sigue sin conocerse por completo, la histopatología de la DBP refleja una interferencia con la tabicación alveolar y la maduración microvascular normales.

Es probable que la patogenia de la DBP sea multifactorial, pero se observa inflamación pulmonar y lesión pulmonar de forma constante. El colapso alveolar (**atelectrauma**) secundario a un déficit de surfactante, junto con la sobredistensión pulmonar fásica (**volutrauma**) inducida por el respirador favorecen la inflamación y lesión pulmonares. El oxígeno suplementario produce radicales libres que no pueden ser metabolizados por los sistemas antioxidantes inmaduros de los neonatos de peso muy bajo al nacer (PMBN) y contribuye aún más a la lesión. La inflamación pulmonar, evidenciada por la infiltración de neutrófilos y macrófagos en el líquido alveolar, así como por varias citocinas proinflamatorias, contribuye a la progresión de la lesión pulmonar. La infección pre- y posnatal, el flujo sanguíneo pulmonar excesivo a través del ductus arterioso permeable (DAP), la administración excesiva de líquido i.v. y el retraso del crecimiento pre- y posnatal también se asocian de forma significativa con el desarrollo de DBP. Aunque los mecanismos no están claros, es probable que todos favorezcan la lesión pulmonar debido a la necesidad de un soporte respiratorio mayor o prolongado, o al interferir con la reparación pulmonar. En cualquier caso, la consecuencia es una interferencia con el desarrollo normal de la unidad alveolocapilar y con el intercambio gaseoso normal.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En las primeras semanas de vida, los neonatos que desarrollan DBP presentan una dificultad respiratoria persistente y a menudo progresiva, así como la necesidad de soporte respiratorio y de oxígeno suplementario. En los neonatos con un peso extremadamente bajo al nacer (PEBN) con riesgo de DBP, la necesidad de oxígeno suplementario durante las primeras dos semanas de vida puede tener tres patrones distintos. Los neonatos que siguen la evolución natural del SDR y que requieren una fracción mínima de oxígeno suplementario ( $\text{FiO}_2 < 0,25$ ) a los 3-4 días de vida tienen un riesgo bajo (<20%) de desarrollar DBP. Los neonatos que tienen inicialmente una necesidad baja de  $\text{O}_2$  ( $\text{FiO}_2 < 0,25$ ) durante la primera semana, pero después presentan un deterioro pulmonar precoz y una mayor necesidad de  $\text{O}_2$  ( $\text{FiO}_2 > 0,25$ ) durante la 2.<sup>a</sup> semana, tienen un riesgo moderado (alrededor del 50%) de desarrollar DBP. Los neonatos que tienen una necesidad precoz y persistentemente alta ( $\text{FiO}_2 > 0,25$ ) de oxígeno suplementario presentan un riesgo significativamente alto (70%) de desarrollar DBP.

La dificultad respiratoria, que suele caracterizarse por taquipnea y tiraje, persiste o empeora y se asocia con hipercapnia, hipoxia y dependencia de oxígeno. La radiografía de tórax evoluciona desde un SDR a una hiperinsuflación relativa con opacidades intersticiales difusas y finas. Las atelectasias de localización cambiante son frecuentes. En los casos más graves, normalmente asociados con ventilación mecánica prolongada y necesidad alta de oxígeno suplementario de forma crónica, se observan cambios quísticos evidentes y/o neumatoceles (fig. 122.6). Los neonatos con DBP grave suelen presentar obstrucción de la vía aérea. Las etiologías propuestas son la producción excesiva de moco y el edema, la inestabilidad de la vía aérea debida a la traqueobroncomalacia adquirida y el broncoespasmo. La obstrucción aguda de la vía aérea se manifiesta clínicamente por una hipoxemia abrupta y bradicardia, que suele denominarse *crisis de DBP*. El cortocircuito agudo

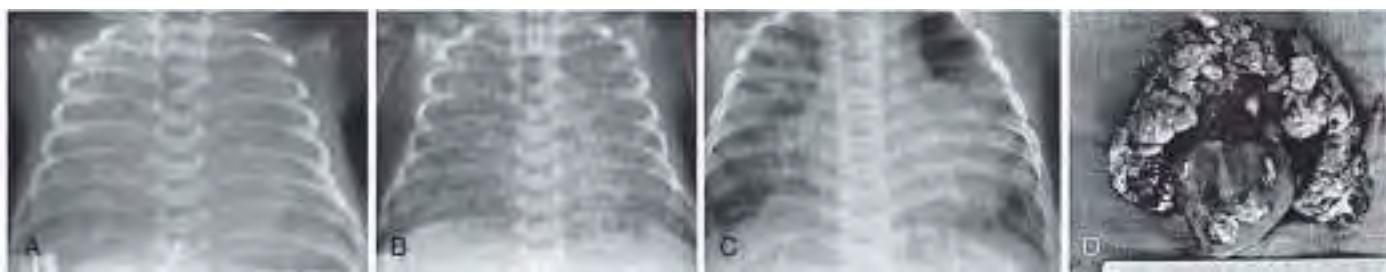
intermitente derecha-izquierda intracardiaco o intrapulmonar causado por las elevaciones abruptas de la presión de la arteria pulmonar también puede contribuir. Las crisis son muy difíciles de controlar, pero en ocasiones responderán a broncodilatadores y sedación de forma aguda.

Una complicación frecuente y cada vez más conocida de la DBP es la **hipertensión pulmonar**. El seguimiento prospectivo indica que, en alrededor del 15% de todos los neonatos nacidos con menos de 1.000 g y menos de 28 semanas de EG, aparecerán signos ecocardiográficos de hipertensión pulmonar. La restricción del crecimiento prenatal, la duración prolongada de la ventilación mecánica y del oxígeno suplementario, así como la mayor gravedad de la DBP, se asocian con un riesgo mayor. Se ha descrito hipertensión pulmonar hasta en el 40% de los neonatos con la forma más grave de DBP, que puede progresar a insuficiencia cardíaca derecha. La hipertensión pulmonar que complica la DBP se ha asociado de forma constante con un aumento de la mortalidad.

### DIAGNÓSTICO

La DBP se diagnostica cuando un neonato prematuro requiere oxígeno suplementario durante los primeros 28 días posnatales y se reclasifica a las 36 semanas de EPM según el grado de suplementación de  $\text{O}_2$  (tabla 122.2). En los neonatos que reciben soporte de presión positiva o  $\geq 30\%$  de oxígeno suplementario a las 36 semanas de EPM o al alta (lo que ocurre primero) se diagnostica una DBP **grave**; en los que requieren un 22-29% de  $\text{O}_2$  suplementario se diagnostica una DBP **moderada**, y en los que han requerido previamente  $\text{O}_2$  suplementario durante al menos 28 días, pero ahora respiran aire ambiente, se diagnostica una DBP **leve**. En los neonatos que reciben  $< 30\%$  de  $\text{O}_2$  suplementario debería realizarse una reducción escalonada del 2% del  $\text{O}_2$  suplementario hasta que respiren aire ambiente bajo observación continua y una monitorización de la  $\text{SpO}_2$  para determinar si puede retirarse el oxígeno (definición fisiológica de la DBP). Esta prueba es muy fiable y se correlacionó con el alta al domicilio con oxígeno, la duración de la hospitalización y los reintegros hospitalarios en el 1.<sup>er</sup> año de vida. El riesgo de deterioro del desarrollo neurológico y de la morbilidad pulmonar, así como la gravedad de la DBP muestran una correlación directa.

A pesar de su sencillez, la definición actual de la DBP basada en la gravedad tiene limitaciones. Debido a que los datos relacionados con el traslado hospitalario o el alta precoz son incompletos o imprecisos, en un número significativo de neonatos el diagnóstico de DBP no está documentado o se aplica mal. Además, los neonatos que requieren soporte de  $\text{O}_2$  a un flujo relativamente alto ( $> 2 \text{ l/min}$ ) o muy bajo ( $< 0,25 \text{ l/min}$ ) no están bien caracterizados. El cálculo del **oxígeno efectivo** puede ser útil, pero es laborioso y no está bien validado. Muchos ensayos clínicos se han basado simplemente en la necesidad de  $\text{O}_2$  suplementario a las 36 semanas de EPM para definir la DBP. Aunque esta definición permite diagnosticar la DBP en el máximo porcentaje de los neonatos, no puede distinguir entre los que tienen las formas más leves y las más graves de DBP. Por lo general, cualquier definición de DBP que trate de identificar a los neonatos que se benefician del seguimiento y tratamiento a largo plazo ha sido decepcionante. Por tanto, se requiere una definición mejor, aunque factible, de la DBP que evalúe con precisión la utilidad de los tratamientos de investigación, que prediga los resultados a largo plazo y que oriente el tratamiento clínico.



**Fig. 122.6** Alteraciones pulmonares en neonatos tratados con ventilación con presión positiva intermitente con aire que contiene un 80-100% de oxígeno en el período posnatal inmediato para el síndrome clínico de la enfermedad de la membrana hialina. **A**, Neonato de 5 días con opacificación casi completa de los pulmones. **B**, Neonato de 13 días con «pulmones con burbujas» que simulan el aspecto radiológico del síndrome de Wilson-Mikity. **C**, Neonato de 7 meses con bandas densas e irregulares en ambos pulmones. **D**, Ventrículo derecho de gran tamaño y pulmón aireado de forma irregular, con patrón en empedrado en un lactante que falleció a los 11 meses de vida. Este lactante también tenía un conducto arterioso permeable. (De Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY: Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease, N Engl J Med 276:357-368, 1967.)

**Tabla 122.2** Definición de displasia broncopulmonar (DBP): criterios diagnósticos\*

	EDAD GESTACIONAL	
	<32 sem	≥32 sem
Momento de la evaluación	36 semanas de EPM o al dar el alta, lo que suceda primero Tratamiento con oxígeno >21% durante al menos 28 días más	Edad posnatal >28 días pero <56 días o al dar el alta, lo que suceda primero Tratamiento con oxígeno >21% durante al menos 28 días más
DBP leve	Respirando aire ambiente en la semana 36 de EPM o al dar el alta, lo que suceda primero	Respirando aire ambiente a los 56 días de edad posnatal o al dar el alta, lo que suceda primero
DBP moderada	Necesidad <sup>†</sup> de oxígeno <30% a las 36 semanas de EPM o al dar el alta, lo que suceda primero	Necesidad <sup>†</sup> de oxígeno <30% a los 56 días de edad posnatal o al dar el alta, lo que suceda primero
DBP grave	Necesidad <sup>†</sup> de oxígeno ≥30% y/o presión positiva (VPP o CPAPn) en la semana 36 de EPM o al dar el alta, lo que suceda primero	Necesidad <sup>†</sup> de oxígeno ≥30% y/o presión positiva (VPP o CPAP nasal) a los 56 días de edad posnatal o al dar el alta, lo que suceda primero

\*La DBP suele aparecer en los neonatos tratados con oxígeno y VPP por insuficiencia respiratoria, sobre todo por síndrome de dificultad respiratoria (SDR).

La persistencia de las características clínicas de enfermedad respiratoria (taquipnea, tiraje, crepitantes) se considera común a la definición amplia de la DBP y todavía no se ha incluido en los criterios diagnósticos que definen la gravedad de la DBP. Los neonatos que han recibido O<sub>2</sub> a una concentración >21% y/o VPP por un trastorno no respiratorio (p. ej., apnea central o parálisis del diafragma) no presentan DBP a menos que también desarrollen una enfermedad pulmonar parenquimatosas y características clínicas de dificultad respiratoria. Un día de tratamiento con O<sub>2</sub> a concentraciones >21% significa que el neonato recibe oxígeno a una concentración >21% durante más de 12 horas ese día. El tratamiento con O<sub>2</sub> a concentraciones >21% y/o ventilación con presión positiva en la semana 36 de EPM o en el día 56 de edad posnatal o al dar el alta no debería ser algo «puntual», sino la terapia diaria habitual del neonato durante unos días antes y después de la semana 36 de EPM, o del día 56 de edad posnatal o al dar el alta.

<sup>†</sup>Prueba fisiológica que confirma que la necesidad de oxígeno en el momento de la evaluación está por definir. Esta evaluación puede incluir un intervalo de saturación por pulsioximetría.

CPAPn, presión positiva continua en la vía respiratoria nasal; DBP, displasia broncopulmonar; EPM, edad posmenstrual; VPP, ventilación con presión positiva.

De Jobe AH, Bancalari E: Bronchopulmonary dysplasia, *Am J Respir Crit Care Med* 163:1723-1729, 2001.

## PREVENCIÓN

Por lo general, sigue habiendo una falta de intervenciones eficaces que prevengan la DBP. La evitación de la ventilación mecánica con el uso precoz de la **CPAPn** y el tratamiento sustitutivo con **surfactante** selectivo y precoz con una extubación rápida disminuyen modestamente la incidencia de DBP. La evitación de la ventilación mecánica lograda por la combinación de surfactante de rescate precoz mediante el método INSURE, MIST o LISA con CPAPn se ha asociado con una reducción modesta de la DBP. Las estrategias de ventilación delicadas, como la ventilación controlada por volumen y la VAFO, también se han asociado con reducciones pequeñas e inconsistentes de la DBP. El tratamiento con **cafeína** para la apnea de la prematuridad también se ha asociado con un menor riesgo de DBP. Aunque los mecanismos se desconocen, es probable que la cafeína favorezca la respiración espontánea eficaz y disminuya la probabilidad de que un neonato necesite una ventilación mecánica invasiva.

Los modelos animales de DBP han demostrado de forma consistente que la suplementación con **vitamina A** favorece el desarrollo alveolar distal. Anteriormente se había demostrado que la administración de vitamina A intramuscular (i.m.) (5.000 UI 3 veces por semana durante 4 semanas) a neonatos con PMBN reduce el riesgo de DBP (1 caso evitado por cada 14-15 neonatos tratados). Sin embargo, con el uso generalizado de la CPAPn precoz no está claro si persiste un beneficio significativo, por lo que la vitamina A no se ha usado de forma sistemática. A pesar de unos datos preclínicos prometedores en modelos animales, el uso de NOi no evita sistemáticamente la DBP y su uso rutinario no se recomienda.

La administración de **corticoides sistémicos** (dexametasona) de forma precoz (<7 días de vida en neonatos ventilados con riesgo de DBP) o tardía (>7 días de vida en neonatos con enfermedad pulmonar progresiva) evita tanto la mortalidad como la DBP de forma significativa, pero debido al mayor riesgo de **parálisis cerebral (PC)** y de **deterioro del desarrollo neurológico** no se recomienda su uso rutinario. El riesgo de deterioro del desarrollo neurológico relacionado con el uso sistémico de corticoides puede verse contrarrestado por el riesgo asociado con la DBP. Una revisión sistemática ha sugerido que el tratamiento con corticoides sistémicos en neonatos con un riesgo ≥65% de desarrollar DBP puede reducir en realidad el deterioro del desarrollo neurológico y la PC. Aunque se han descrito modelos predictivos basados en las características clínicas y tienen una precisión prometedora, no se han realizado ensayos clínicos que los utilicen para guiar el tratamiento con corticoides. La administración precoz de hidrocortisona sistémica en neonatos extremadamente prematuros con riesgo de DBP, sobre todo a los expuestos a corioamnionitis, puede evitar la DBP sin que aparezca un deterioro del desarrollo neurológico. Sin embargo, en la actualidad, los datos sobre seguridad son insuficientes para respaldar

su uso rutinario. La administración de **corticoides inhalatorios** en neonatos con PMBN que requieren ventilación mecánica a los 7-14 días de edad no evitó la DBP de forma significativa. Sin embargo, se ha demostrado que su administración precoz y prolongada en neonatos extremadamente prematuros con ventilación mecánica hasta que ya no requerían oxígeno o soporte de presión positiva reduce el riesgo de DBP, pero con una tendencia preocupante hacia una mayor mortalidad. Se está empezando a publicar la experiencia de la administración local de corticoides asociando el surfactante a la **budesonida** y los primeros datos sugieren que la administración **endotraqueal** de corticoides puede reducir la inflamación pulmonar y el riesgo de DBP y de muerte. Sin embargo, se necesita más evidencia antes de implementar su uso generalizado. No se ha demostrado que el uso rutinario de antibióticos, broncodilatadores inhalatorios o diuréticos evite la DBP.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la DBP evolutiva y establecida es de soporte y no existen terapias basadas en la evidencia. Los principios básicos del tratamiento deberían consistir en el soporte apropiado de la ventilación y un soporte nutricional intensivo para optimizar el crecimiento lineal y fomentar la reparación y el desarrollo pulmonares normales. A pesar de la ausencia de respaldo de estudios de investigación en la era actual de la DBP, se utilizan muchas intervenciones médicas. La evidencia disponible sugiere que tienen beneficios a corto plazo (mejora de la mecánica pulmonar, reducciones modestas de los parámetros de soporte respiratorio) sin que haya indicios de que influyan en los resultados clínicamente relevantes (supervivencia, necesidad de soporte respiratorio a largo plazo, hospitalización recurrente). En la actualidad, la evidencia disponible no respalda el uso rutinario de ningún agente farmacológico en los neonatos con DBP evolutiva o establecida. Las decisiones terapéuticas deben sopesar los beneficios percibidos frente al posible daño, pues los datos sobre la eficacia y, lo que es más importante, sobre la seguridad siguen siendo insuficientes.

## Diuréticos y restricción de líquidos

Los neonatos con DBP suelen tener un exceso de líquido intersticial pulmonar que compromete la función pulmonar y aumenta el trabajo respiratorio. El tratamiento diurético (por lo general, con furosemida o hidroclorotiazida) se ha asociado con mejoras temporales a corto plazo de la distensibilidad pulmonar y con la capacidad de retirar el soporte respiratorio. Se ha demostrado que la **furosemida** (1 mg/kg/dosis por vía i.v. 1-2 veces al día) disminuye el enfisema intersticial pulmonar y la RVP, mejora la función pulmonar y facilita el destete de la ventilación mecánica y del oxígeno. Los efectos adversos del tratamiento con furosemida a largo plazo son frecuentes y consisten en hiponatremia, hipopotasemia, alcalosis, azoemia, hipocalcemia, hipercalcium-

ria, colelitiasis, urolitiasis, nefrocalcínosis y ototoxicidad. Suele ser necesaria una suplementación de cloruro potásico. Se han usado diuréticos tiazídicos (p. ej., hidroclorotiazida, 5-10 mg/kg/dosis cada 12 h) como alternativa para evitar la hipercalciuria, limitar la nefrocalcínosis y preservar el desarrollo óseo. Aunque la evitación de una administración excesiva de líquido en las primeras semanas de vida se asocia con un riesgo menor de DBP, no existe evidencia de que la restricción de líquido (130-140 ml/kg/día) tenga ningún impacto en la DBP establecida. Tanto si se usan diuréticos como restricción de líquidos es fundamental prestar una atención cuidadosa para mantener unas concentraciones apropiadas de electrolítos y para proporcionar una ingesta calórica adecuada (a menudo >120-130 kcal/kg/día) para no influir negativamente en la nutrición.

### Broncodilatadores

Los broncodilatadores inhalatorios mejoran la mecánica pulmonar al disminuir la resistencia de las vías respiratorias. El **albuterol** es un agonista  $\beta_2$  específico usado para tratar el broncoespasmo en neonatos con DBP. Puede mejorar la distensibilidad pulmonar al disminuir la resistencia de las vías respiratorias mediante la relajación de las células del músculo liso. Los cambios de la mecánica pulmonar pueden durar hasta 4-6 horas. La hipertensión y la taquicardia son efectos secundarios frecuentes. El **bromuro de ipratropio** es un antagonista muscarínico relacionado con la atropina, pero con efectos broncodilatadores más potentes. En la DBP, el uso de bromuro de ipratropio mejora la mecánica pulmonar. La combinación de albuterol y bromuro de ipratropio puede ser más eficaz que cualquiera de los dos fármacos por separado. Se han descrito pocos efectos secundarios. Con las técnicas de administración de aerosoles actuales se desconoce la cantidad exacta de fármaco que se administra a las vías respiratorias y los pulmones de los neonatos con DBP, sobre todo si dependen de un respirador.

### Corticoides

Además de su uso a una edad temprana (<7 días) para evitar la DBP, los **corticoides sistémicos** también se han empleado para tratar la DBP evolutiva y establecida. En los neonatos con ventilación mecánica, los corticoides sistémicos mejoran la mecánica pulmonar, permiten el destete del soporte respiratorio y del O<sub>2</sub> suplementario y facilitan la extubación. Cuando se administran después de los 7 días de vida, los beneficios a largo plazo consisten en una menor necesidad de O<sub>2</sub> a las 36 semanas de EPM, una mejor supervivencia y una menor necesidad de O<sub>2</sub> domiciliario. Entre los efectos secundarios a corto plazo se incluyen la hiperglucemia, la hipertensión y la miocardiopatía hipertrófica obstructiva. Entre los efectos adversos a largo plazo hay que citar la osteopenia, la retinopatía de la prematuridad (RP) grave, las anomalías de la exploración neurológica, el escaso crecimiento cerebral, el deterioro del desarrollo neurológico y la PC. Aunque los metaanálisis sugieren que los efectos perjudiciales a largo plazo sobre el desarrollo neurológico podrían atenuarse por su uso posnatal más tardío, la utilización de corticoides sin enmascaramiento en los grupos control hace que el análisis de la seguridad no sea fiable. Una estrategia que utiliza una dosis acumulada baja (0,89 mg/kg administrada en una pauta descendente de 10 días) en neonatos prematuros que mantienen una dependencia del ventilador después de los 7 días de vida (por lo que tienen un riesgo elevado de desarrollar DBP) facilita el destete del ventilador y del soporte de oxígeno y favorece la extubación satisfactoria sin un impacto sobre los resultados a largo plazo, incluida la incidencia de DBP o el deterioro del desarrollo neurológico. Sin embargo, no se dispone de ensayos controlados aleatorizados (ECA) con una potencia adecuada para evaluar la seguridad. Aún existe controversia sobre el uso apropiado de los corticoides sistémicos para evitar y/o tratar la DBP. Hasta que no se disponga de evidencia adicional, su uso se limita a los neonatos con insuficiencia respiratoria grave (dependiente del ventilador después de 7-14 días de vida con unas necesidades de soporte respiratorio y de oxígeno significativas) que presentan un riesgo elevado de muerte inminente.

Para tratar de evitar los efectos perjudiciales de los corticoides sistémicos se han descrito los **corticoides inhalatorios** (budesonida, fluticasona y beclometasona) como tratamiento antiinflamatorio alternativo en la DBP evolutiva o establecida. Varios ECA a pequeña escala y publicaciones de casos aislados con DBP moderada-grave establecida no han demostrado un beneficio significativo sobre la mecánica pulmonar ni una reducción de la necesidad de soporte respiratorio ni de oxígeno.

### Vasodilatadores pulmonares

Muchos niños con DBP moderada y grave evolutiva o establecida presentan una resistencia vascular pulmonar causada por el desarrollo inadecuado de la microvasculatura pulmonar y una reactividad vascular anómala. En neonatos con DBP e hipertensión pulmonar, la exposición aguda a niveles incluso moderados de hipoxemia puede causar un aumento abrupto de

la presión de la arteria pulmonar (PAP). Mantener a los neonatos que presentan una DBP establecida e hipertensión pulmonar con objetivos de SO<sub>2</sub> mayores (92-96%) puede ser eficaz para disminuir la PAP. En los neonatos en quienes el aporte adecuado de O<sub>2</sub> suplementario y el soporte respiratorio son ineficaces, el uso de **NO inhalatorio** en dosis bajas puede mejorar la oxigenación en algunos casos. A pesar de su uso frecuente, no hay evidencia que respalde el uso del NOi para mejorar la función pulmonar, la función cardíaca ni la oxigenación en la DBP evolutiva. Se han descrito varios casos de uso del **sildenafil**, un inhibidor de la fosfodiesterasa-5, para tratar la hipertensión pulmonar en la DBP moderada o grave establecida. A pesar de su uso generalizado, ningún ECA está evaluando la seguridad y la eficacia del sildenafil en neonatos prematuros con DBP. Sin embargo, muchos expertos recomendarían un tratamiento de prueba con sildenafil en dosis bajas (1 mg/kg/dosis cada 8 h) en lactantes con signos de hipertensión pulmonar e inestabilidad respiratoria persistente a pesar de un soporte respiratorio y de oxígeno apropiados.

### Soporte respiratorio crónico

No se dispone de evidencia para guiar el tratamiento respiratorio en la DBP evolutiva y establecida. La experiencia sugiere que mantener la CRF con un soporte de presión positiva apropiado (con soporte no invasivo siempre que sea posible) favorece un crecimiento y desarrollo pulmonares óptimos. La aplicación de CPAPn hasta que el estado respiratorio mejore y que la dependencia de oxígeno se resuelva, con una transición posterior directamente a aire ambiente, puede ser beneficiosa, pero no se basa en la evidencia. El mantenimiento del tratamiento con cafeína puede facilitar la respiración espontánea y la retirada del soporte. La DBP grave establecida con una enfermedad pulmonar quística y heterogénea requiere una ventilación mecánica prolongada. Se necesita un tiempo inspiratorio prolongado para ventilar de forma adecuada las unidades pulmonares patológicas, así como un tiempo espiratorio apropiado para permitir la inspiración. Suele requerirse el uso de una estrategia de frecuencia baja (<20-30 respiraciones/min) y tiempo inspiratorio prolongado ( $\geq 0,6$  s). Para lograr una ventilación minuto apropiada, se requieren volúmenes corrientes mayores (10-12 ml/kg). Puede que se requiera una PEEP mayor (a menudo  $> 6-8$  cmH<sub>2</sub>O) para lograr una expansión adecuada y minimizar el atrapamiento gaseoso causado por el colapso dinámico de la vía aérea. Se debe intentar reducir de forma gradual los ajustes del respirador a medida que el neonato crece y la enfermedad pulmonar mejora, pero la incidencia de mortalidad o de necesidad de una traqueostomía para la ventilación crónica puede ser de hasta el 20%. A los 2-3 años de edad, en la mayoría de los lactantes en quienes se realiza una traqueostomía por una DBP grave se retira con éxito la ventilación mecánica.

### PRONÓSTICO

En comparación con los neonatos extremadamente prematuros sin DBP, los neonatos con DBP tienen tasas mayores de deterioro del desarrollo neurológico, de alteración de la difusión pulmonar, de sibilancias y obstrucción de la vía aérea, de rehospitalización y de mortalidad. El riesgo de estas complicaciones aumenta con la gravedad de la DBP. La ventilación mecánica prolongada, la HIV, la hipertensión pulmonar, el cor pulmonale y la dependencia de oxígeno después de 1 año de vida son signos pronósticos desfavorables. La mortalidad en neonatos con DBP es del 10-25% y es máxima en los neonatos en quienes persiste la dependencia del ventilador durante más de 6 meses. La insuficiencia cardiorrespiratoria asociada con cor pulmonale e infección adquirida (virus respiratorio sincitial [VRS]) son causas frecuentes de mortalidad. Los neonatos presentan un riesgo de infecciones graves por VRS y deben recibir tratamiento profiláctico (v. cap. 287).

La función pulmonar mejora despacio en la mayoría de los supervivientes debido a la reparación pulmonar continua y al periodo natural de crecimiento y alveolarización pulmonares. La **rehospitalización** por un deterioro de la función pulmonar es más frecuente durante los primeros 3 años de vida y es mucho más habitual en los neonatos que requieren soporte respiratorio al alta. Existe una incidencia elevada de asma diagnosticada por un médico, uso de broncodilatadores y sibilancias. A pesar de una disminución gradual de la frecuencia de los síntomas, se puede observar la persistencia de los síntomas respiratorios y anomalías de las pruebas de función respiratoria en los niños, los adolescentes y los adultos jóvenes. Aunque no siempre hay manifestaciones clínicas, las pruebas de función respiratoria muestran siempre una disminución de la capacidad de ejercicio, una menor capacidad de difusión pulmonar y una obstrucción persistente del flujo espiratorio. La TC torácica de alta resolución o la RM en niños y adultos con antecedentes de DBP muestra anomalías pulmonares que se correlacionan directamente con el grado de anomalías de la función pulmonar. La salud pulmonar definitiva a largo plazo de los supervivientes de DBP se desconoce. Dado que la evolución de la función del pulmón en desarrollo sigue siendo anormal en

los supervivientes de DBP, han surgido preocupaciones sobre la posibilidad de que se desarrolle enfisema pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad vascular pulmonar causantes de una disfunción pulmonar precoz y debilitante.

Otras complicaciones de la DBP son un retraso del crecimiento, un deterioro del desarrollo neurológico y el estrés parental, así como las secuelas del tratamiento, como la nefrolitiasis, la osteopenia y el desequilibrio electrolítico. Los problemas de la vía aérea, como la parálisis de las cuerdas vocales, la estenosis subglótica y la traqueomalacia son frecuentes y pueden agravar o causar una hipertensión pulmonar. La estenosis subglótica puede requerir una traqueostomía o un procedimiento de división cricoidea anterior para aliviar la obstrucción de la vía aérea superior. Las complicaciones cardíacas de la DBP son la hipertensión pulmonar, el cor pulmonale, la hipertensión sistémica, la hipertrofia ventricular izquierda y el desarrollo de vasos colaterales aortopulmonares que, si son grandes, pueden causar insuficiencia cardiaca.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 122.5 Conducto arterioso permeable

Shawn K. Ahlfeld

### INCIDENCIA Y FISIOPATOLOGÍA

Algunos neonatos con SDR pueden presentar un cortocircuito clínicamente significativo a través de un ductus arterioso permeable (**DAP**). Aunque el cierre ductal se produce a las 72 h después del parto en casi todos los neonatos a término, a esa misma edad, en el 65% de los neonatos prematuros nacidos antes de las 30 semanas de EG, el conducto se mantiene permeable. Los factores de riesgo de cierre tardío del DAP son la hipoxia, la acidosis o el aumento de la presión pulmonar secundario a vasoconstricción, la hipotensión sistémica, la inmadurez y la liberación local de prostaglandinas (que dilatan el conducto). Al principio, el cortocircuito a través del DAP puede ser bidireccional o de derecha a izquierda. Cuando el síndrome de dificultad respiratoria (SDR) desaparece, la resistencia vascular pulmonar (RVP) disminuye y puede haber un cortocircuito de izquierda a derecha que produzca sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo (VI) y edema pulmonar.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones del DAP pueden consistir en: 1) un precordio hidrodinámico, pulsos periféricos saltones, aumento de la presión diferencial (del pulso) y un soplo continuo o sistólico de tipo maquinaria, 2) signos radiológicos de cardiomegalia y aumento de la trama vascular pulmonar, 3) hepatomegalia, 4) aumento de la dependencia del oxígeno, 5) retención de dióxido de carbono y 6) insuficiencia renal. Los neonatos con un DAP hemodinámicamente significativo suelen requerir un aumento del soporte respiratorio y de oxígeno. La visualización ecocardiográfica del DAP mediante Doppler con la demostración del cortocircuito de izquierda a derecha o bidireccional confirma el diagnóstico.

### TRATAMIENTO

El tratamiento del DAP es controvertido y la evidencia para guiarlo es limitada. El cierre profiláctico antes de signos del DAP, el cierre del DAP asintomático pero detectado en la clínica y el cierre del DAP sintomático son tres estrategias terapéuticas. Las medidas para estimular el cierre del ductus consisten en restricción de líquidos, administración de inhibidores de la ciclooxygenasa (COX; indometacina o ibuprofeno) y el cierre quirúrgico. Deben sopesarse los beneficios a corto plazo de cualquier tratamiento frente a efectos secundarios como la disfunción renal transitoria y los desequilibrios de líquidos asociados con la indometacina.

El DAP se habrá cerrado espontáneamente en el momento del alta en la mayoría de los neonatos extremadamente prematuros ( $>90\%$ ). El cierre espontáneo del ductus puede facilitarse con medidas de soporte generales, como evitar en los primeros días ( $<7$  días de vida) una administración excesiva de líquidos y el uso juicioso de diuréticos para tratar el edema pulmonar. Sin embargo, en la primera semana de vida, el DAP persiste en el 30% de los neonatos con un peso al nacer menor de 1.500 g y en el 70% si es menor de 1.000 g. Aunque muchos neonatos prematuros con DAP se mantienen clínicamente estables mientras se espera un cierre espontáneo, alrededor del 60% de los neonatos menores de 1.000 g desarrollarán una inestabilidad clínica significativa (hipotensión, insuficiencia renal, empeoramiento de la insuficiencia respiratoria secundaria a edema pulmonar). El cierre farmacológico y quirúrgico del ductus puede estar indicado en los neo-

natos prematuros con un DAP de moderado a grande hemodinámicamente significativo cuando exista un retraso de la mejoría clínica o un deterioro.

### Cierre farmacológico

Se ha descrito el cierre farmacológico del DAP mediante inhibidores de la COX, que inhiben la producción de prostaglandinas. La eficacia y los perfiles de seguridad descritos para el ibuprofeno y la indometacina son similares. La eficacia del tratamiento farmacológico es inversamente proporcional a la edad gestacional y posnatal, y el cierre es más probable cuando la medicación se administra antes de los 14-21 días de vida. Sin embargo, se ha descrito el cierre satisfactorio hasta las 8 semanas de vida. Tanto si se usa la indometacina como el ibuprofeno, el 20-40% de los neonatos no responden al tratamiento y, de ellos, el 10-20% requiere al final una ligadura quirúrgica. Las tasas de recidiva después del cierre farmacológico satisfactorio suelen ser bajas ( $<15\%$ ). Ningún tratamiento influye significativamente en la tasa de ECN, de DBP ni de mortalidad. Las **contraindicaciones generales** tanto para la indometacina como para el ibuprofeno son la trombocitopenia ( $<50.000$  plaquetas/mm $^3$ ), la hemorragia activa (incluida la HIV grave), la ECN o la perforación intestinal aislada, la elevación de la creatinina plasmática ( $>1,8$  mg/dl) o la oliguria (diuresis  $<1,8$  ml/kg/h). Hay que destacar que el uso concomitante de hidrocortisona e indometacina en neonatos extremadamente prematuros debe evitarse porque la combinación se asocia con un aumento drástico de perforación intestinal espontánea. A pesar de que la indometacina reduce el flujo sanguíneo mesentérico, cada vez hay más evidencia que sugiere que la alimentación enteral trófica con volúmenes bajos durante la administración es segura.

La **indometacina** profiláctica administrada durante las primeras 72 h de vida en los neonatos prematuros con un peso al nacer menor de 1.000 g reduce la incidencia de HIV grave (grado III/IV), de hemorragia pulmonar, de DAP sintomático y la necesidad de ligadura quirúrgica del DAP. Aunque a menudo se ha implicado en la perforación intestinal espontánea y la ECN, los ECA no han demostrado que la indometacina aumente el riesgo de forma significativa. Los efectos secundarios a corto plazo incluyen las reducciones del flujo sanguíneo cerebral, mesentérico y renal. Es frecuente observar una oliguria refractaria al tratamiento con diuréticos. Las pautas posológicas para la indometacina son muy variables, pero suele administrarse mediante una infusión i.v. lenta (0,1-0,2 mg/kg/dosis durante 30 min) cada 12-24 h, con un total de 3 dosis. Se puede intentar un nuevo ciclo si el conducto no se cierra o se repermeabiliza, pero los ciclos adicionales ( $>2$ ) no parecen ser eficaces. No se recomiendan los ciclos más prolongados (5-7 días) debido al mayor riesgo de ECN en un ensayo.

El **ibuprofeno** es tan eficaz como la indometacina para cerrar un DAP, pero se asocia con tasas menores de oliguria y con una reducción pequeña pero significativa de la duración de la ventilación mecánica. Aunque las dosis más altas pueden mejorar las tasas de cierre en la mayoría de los neonatos inmaduros, la pauta posológica i.v. o enteral típica del ibuprofeno es una dosis de 10 mg/kg, seguida de dos dosis de 5 mg/kg cada 24 h. Al igual que sucede con la indometacina, se puede plantear un nuevo ciclo, pero los ciclos adicionales de ibuprofeno no son eficaces y no se recomiendan. La indometacina no aumenta el riesgo de ECN, pero, en comparación, el ibuprofeno reduce el riesgo relativo de ECN. A diferencia de la indometacina no se ha demostrado que el ibuprofeno reduzca el riesgo de HIV grave. En comparación con la vía i.v., el ibuprofeno enteral puede ser más eficaz. Se desconoce si el ibuprofeno usado en combinación con hidrocortisona aumenta el riesgo de perforación intestinal espontánea.

Los estudios preliminares sugieren que el **paracetamol** puede ser eficaz para cerrar un DAP, con menos efectos secundarios que los fármacos existentes.

### Ligadura quirúrgica

Los neonatos en los que el DAP sintomático no se cierra con intervenciones farmacológicas o que tienen contraindicaciones para los inhibidores de la COX son candidatos para el cierre quirúrgico. Aunque los beneficios a largo plazo no están claros, la ligadura quirúrgica en neonatos nacidos con menos de 28 semanas de EG y con menos de 1.250 g se asocia con una mayor supervivencia. La mortalidad quirúrgica es muy baja incluso en los neonatos con PBN. Sin embargo, hasta el 50% de los neonatos con PBN presentan un **síndrome cardíaco posligadura**, consistente en una disminución significativa de la presión arterial 6-12 h después de la ligadura del conducto. La hipotensión se ha atribuido a un aumento de la resistencia vascular sistémica junto con una disminución del retorno venoso pulmonar, lo que provoca una reducción de la precarga y de la función del VI. La reanimación con líquidos, el soporte inotrópico (con dobutamina o milrinona) y la hidrocortisona suelen ser eficaces. Otras complicaciones de la cirugía son la hemorragia, el neumotórax, el quilotórax, el síndrome de Horner y la lesión del nervio laríngeo recurrente causante de disfunción de las cuerdas vocales. La ligadura

inadvertida de la arteria pulmonar izquierda o de la porción transversa del cayado aórtico se ha descrito en raras ocasiones. Se han comunicado unas tasas mayores de deterioro del desarrollo neurológico después de la ligadura quirúrgica, aunque la relación causal sigue sin estar clara.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 122.6 Taquipnea transitoria del recién nacido

Shawn K. Ahlfeld

La taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN) es un síndrome clínico de taquipnea autolimitada asociada a un retraso de la eliminación del líquido pulmonar fetal. Aunque es probable que la incidencia real sea mayor que la descrita, se estima en 3-6 por 1.000 recién nacidos a término, por lo que la TTRN es la etiología más frecuente de taquipnea neonatal. La gestación gemelar, el asma materna, la prematuridad tardía, el parto precipitado, la diabetes gestacional y la cesárea sin trabajo de parto son factores de riesgo que se asocian con frecuencia. La eliminación del líquido pulmonar fetal se produce por un aumento de la expresión de los canales de sodio epiteliales (ENaC) y de la sodio-potasio adenosina trifosfata (Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa) que dirige la reabsorción activa de sodio (y, por tanto, de líquido). Se cree que la TTRN se debe a la ineficacia de la expresión o de la actividad de ENaC y de la Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa, lo que frena la absorción del líquido pulmonar fetal. Esto disminuye la distensibilidad pulmonar y dificulta el intercambio gaseoso.

La TTRN se caracteriza por el inicio precoz de taquipnea (>60 respiraciones/min), a veces con tiraje o quejido respiratorio y en ocasiones con cianosis que mejora con una suplementación mínima de O<sub>2</sub> (<40%). El tórax suele auscultarse limpio, sin crepitantes ni sibilancias, y la radiografía de tórax muestra una trama vascular pulmonar perihiliar prominente, líquido en las fisuras intralobares y raramente pequeños derrames pleurales. La hipercapnia y la acidosis son infrecuentes. La insuficiencia respiratoria que requiere soporte de presión positiva (con CPAPn o con ventilación mecánica) también es infrecuente, pero cuando sucede se resuelve con rapidez (<12-24 h). La mayoría de los lactantes se recuperan con medidas de soporte únicamente, y la taquipnea y las necesidades de O<sub>2</sub> se resuelven lentamente en las primeras 24-72 h. Puede resultar difícil diferenciar la TTRN del SDR y de otros trastornos respiratorios (p. ej., neumonía), y con frecuencia la taquipnea transitoria es un diagnóstico de exclusión. Las características distintivas de la TTRN son la recuperación rápida del recién nacido y la ausencia de hallazgos radiológicos de SDR (volumenes pulmonares bajos, patrón reticulogranular, broncogramas aéreos) y de otros trastornos pulmonares.

El **tratamiento** de la TTRN es de soporte. No existe evidencia que respalde el uso de furosemida oral ni de adrenalina racémica nebulizada en este trastorno. Los β<sub>2</sub>-agonistas inhalatorios, como el albuterol (salbutamol), aumentan la expresión y la activación del ENaC y de la Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa, además de facilitar la eliminación de líquido. La evidencia reciente sugiere que, cuando el albuterol se administra precozmente en la evolución de la TTRN, puede mejorar la oxigenación, acortar la duración del tratamiento con O<sub>2</sub> suplementario y acelerar la recuperación.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 122.7 Aspiración de material extraño (síndrome de aspiración fetal, neumonía aspirativa)

Shawn K. Ahlfeld

Durante el sufrimiento fetal se suelen iniciar movimientos respiratorios energéticos dentro del útero porque el aporte de oxígeno a través de la placenta se ve dificultado. En estas circunstancias, el feto puede aspirar líquido amniótico que contiene vérnix caseoso, células epiteliales, meconio, sangre o material del canal del parto, con lo que se pueden bloquear las vías respiratorias más pequeñas y dificultar el intercambio alveolar de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>. Las bacterias patógenas pueden acompañar al material aspirado y causar



**Fig. 122.7** Síndrome de aspiración fetal (neumonía por aspiración). Obsérvese el patrón granular grueso con una aireación irregular típica del sufrimiento fetal por aspiración de material contenido en el líquido amniótico, como vérnix caseosa, células epiteliales y meconio. (De Goodwin SR, Grave SA, Haberkern CM: Aspiration in intubated premature infants. Pediatrics 75:85-88, 1985.)

una neumonía, pero incluso en los casos no infectados se observa dificultad respiratoria con signos radiográficos de aspiración (fig. 122.7).

En los recién nacidos, la aspiración pulmonar posnatal también puede deberse a prematuridad, fistulas traqueoesofágicas, obstrucciones esofágicas y duodenales, refljo gastroesofágico, una técnica de alimentación inadecuada y a la administración de sedantes. Para evitar la aspiración del contenido gástrico debe aspirarse el estómago mediante una sonda blanda justo antes de la intervención o de otros procedimientos que necesiten anestesia o sedación consciente. El tratamiento de la **neumonía por aspiración** es sintomático y consiste en soporte respiratorio y antibióticos sistémicos. Suele producirse una mejoría gradual a lo largo de 3-4 días.

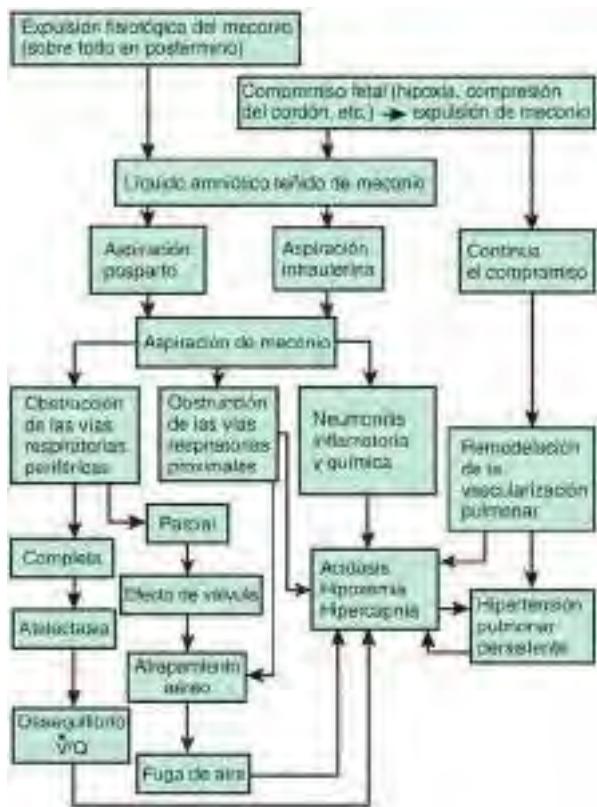
## 122.8 Aspiración meconial

Shawn K. Ahlfeld

En el 10-15% de los nacimientos puede encontrarse un líquido amniótico tenido de meconio y suele observarse en recién nacidos a término o postérmino. En un 5% de estos niños se desarrolla un **síndrome de aspiración meconial (SAM)** y, de ellos, el 30% requiere ventilación mecánica y un 3-5% fallece. Generalmente, aunque no siempre, el sufrimiento fetal e hipoxia provocan el paso de meconio al líquido amniótico. Estos niños nacen tenidos por meconio y pueden estar deprimidos y necesitar reanimación al nacer. En la figura 122.8 se muestra la fisiopatología de este cuadro. Los niños con SAM tienen más riesgo de desarrollar **hipertensión pulmonar persistente** (v. cap. 122.9).

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El meconio espeso y con partículas pasa hacia los pulmones, sobre todo durante la primera respiración, aunque también dentro del útero. Se obstruyen las vías respiratorias más pequeñas, lo que puede provocar dificultad respiratoria en las primeras horas de vida, con taquipnea, tiraje, quejido y cianosis en los niños con afectación grave. La obstrucción parcial de



**Fig. 122.8** Fisiopatología de la expulsión de meconio y del síndrome de aspiración meconial. V/Q, relación ventilación-perfusión. (De Wiswell TE, Bent RC: Meconium staining and the meconium aspiration syndrome: unresolved issues, Pediatr Clin North Am 40:955-981, 1993.)

algunas vías respiratorias puede provocar neumotórax, neumomedias-tino o ambos. La hiperdistensión del tórax puede ser muy evidente. El cuadro suele mejorar a las 72 horas, pero cuando su evolución requiere ventilación asistida puede ser grave y el riesgo de mortalidad es alto. La taquipnea puede persistir durante muchos días o incluso varias semanas. La radiografía de tórax típica muestra infiltrados parcheados, gruesas bandas en ambos campos pulmonares, aumento del diámetro anteroposterior y aplanamiento del diafragma. Una radiografía de tórax normal en un niño con hipoxia grave y sin cardiopatía congénita debe sugerir el diagnóstico de hipertensión pulmonar.

## PREVENCIÓN

El riesgo de aspiración de meconio disminuye si se identifica rápidamente la pérdida de bienestar fetal y se acelera el parto en presencia de una desaceleración tardía de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) o cuando hay escasa variabilidad de la FCF entre un latido y otro. A pesar del entusiasmo inicial por la amnioinfusión, esta no disminuye el riesgo de SAM, el número de cesáreas u otros indicadores de morbilidad materna o neonatal. La aspiración nasofaringea de un lactante teñido de meconio justo después de la salida de la cabeza no reduce el riesgo de MAS. La intubación y aspiración sistemáticas de los neonatos deprimidos (con hipotonía, bradicardia o disminución del esfuerzo respiratorio) nacidos con un líquido teñido de meconio no es eficaz para reducir el SAM ni otros resultados adversos importantes y no se recomienda para la reanimación neonatal.

## TRATAMIENTO

El SAM se trata con medidas generales y con el tratamiento habitual de la dificultad respiratoria. Debe sopesarse el beneficio de la presión media de las vías respiratorias sobre la oxigenación con el riesgo de neumotórax. La administración de surfactante exógeno y/o NOi a los recién nacidos con síndrome de aspiración de meconio e insuficiencia respiratoria hipóxica o hipertensión pulmonar que requieren ventilación mecánica disminuye la necesidad de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO), necesaria en los lactantes con una afectación más grave y que no responden al

tratamiento. En los neonatos con SAM que no muestran otros signos de sepsis, el tratamiento antibiótico rutinario no está indicado. La aspiración meconial grave se puede complicar con hipertensión pulmonar persistente. Los pacientes con SAM refractorio a la ventilación mecánica convencional pueden beneficiarse de la VAFO y la ECMO (v. cap. 122.9).

## PRONÓSTICO

La mortalidad de los recién nacidos teñidos de meconio es bastante mayor que la de los lactantes no teñidos. La disminución de la mortalidad neonatal secundaria al SAM durante las últimas décadas se relaciona con las mejoras en los cuidados obstétricos y neonatales. Los problemas pulmonares residuales son infrecuentes, pero consisten en tos sintomática, sibilancias e hiperinsuflación persistente durante 5-10 años. El pronóstico final depende de la magnitud de la lesión del SNC secundaria a la asfixia y a la presencia de otros problemas asociados, como la hipertensión pulmonar.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 122.9 Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (persistencia de la circulación fetal)

Shawn K. Ahlfeld

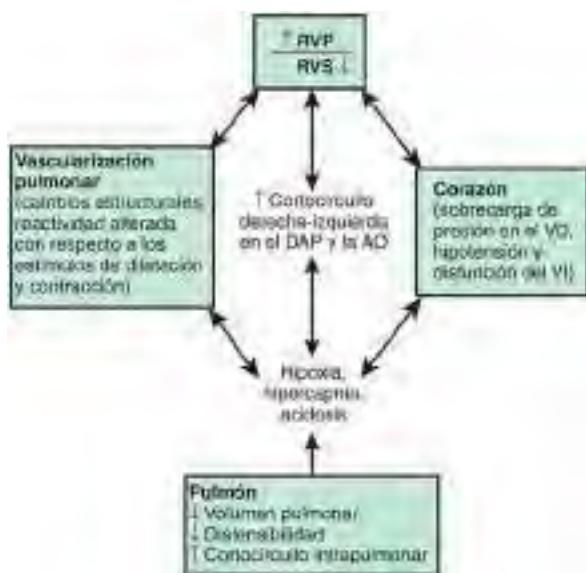
La hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN) se observa con más frecuencia en recién nacidos a término y postérmino. Son factores predisponentes la asfixia de parto, el SAM, la sepsis precoz, el SDR, la hipoglucemía, la policitemia, el consumo materno de antiinflamatorios no esteroideos con estenosis intrauterina del conducto arterioso, la administración a la madre durante el último trimestre de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y la hipoplasia pulmonar secundaria a hernia diafragmática, pérdida de líquido amniótico, oligohidramnios o derrames pleurales. Con frecuencia, la HPPN es idiopática. Algunos pacientes con HPPN tienen concentraciones plasmáticas bajas de arginina y del metabolito del NO, y polimorfismos del gen de la carbamilfosfato sintetasa, hallazgos que sugieren un posible defecto sutil en la producción de NO. Su incidencia es de 1:500 a 1:1.500 nacidos vivos, con una amplia variación entre los distintos centros. Con independencia de la etiología de la HPPN, existe una hipoxemia profunda por un cortocircuito derecha-izquierda y una Paco<sub>2</sub> normal o elevada (fig. 122.9).

## FISIOPATOLOGÍA

La persistencia del patrón circulatorio fetal, con cortocircuito de derecha a izquierda a través del DAP y del agujero oval después del nacimiento, se debe a que la resistencia vascular pulmonar (RVP) es demasiado alta. La RVP en el feto se encuentra normalmente aumentada en relación con la presión sistémica fetal o pulmonar posnatal. Este estado fetal favorece normalmente el paso de sangre venosa umbilical oxigenada a la aurícula izquierda (y al encéfalo) a través del agujero oval, con lo que se evita el paso por los pulmones al derivarla a través del conducto arterioso que lleva la sangre a la aorta descendente. Después de nacer, la RVP suele disminuir con rapidez por la vasodilatación que produce el llenado aéreo de los pulmones, la elevación de la PaO<sub>2</sub> posnatal, la disminución de la Paco<sub>2</sub>, el aumento del pH y la liberación de sustancias vasoactivas. La RVP neonatal elevada puede deberse a: 1) una **mala adaptación** por lesión aguda (ausencia de vasodilatación normal en respuesta al aumento de oxígeno y otros cambios que aparecen después del nacimiento), 2) un aumento del grosor del músculo de la capa media de las arterias pulmonares y la extensión de las capas del músculo liso hacia arteriolas pulmonares periféricas, por lo general no musculares, en respuesta a la hipoxia fetal crónica, 3) una **hipoplasia pulmonar** (hernia diafragmática, síndrome de Potter), o 4) una **obstrucción** debida a policitemia, a un retorno venoso anómalo pulmonar total (RVPAT) o a trastornos congénitos difusos del desarrollo acinar pulmonar.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La HPPN suele manifestarse en el paritorio o en las primeras 12 h de vida. La HPPN idiopática o la asociada a policitemia, hipoglucemía, hipotermia o asfixia puede producir cianosis intensa y dificultad respiratoria. Sin embargo, en algunos casos, los signos iniciales de dificultad respiratoria pueden ser mínimos. Los niños con HPPN secundaria a aspiración de meconio, neumonía por estreptococos del grupo B, hernia diafragmática o hipoplasia



**Fig. 122.9** Interacciones cardiopulmonares en la hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN). AO, agujero oval; DAP, ductus arterioso persistente; RVP, resistencia vascular pulmonar; RVS, resistencia vascular sistémica; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. (De Kinsella JP, Abman SH: Recent developments in the pathophysiology and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn, J Pediatr 126:853-864, 1995.)

pulmonar suelen manifestar cianosis, quejido, aleteo, tirafo, taquicardia y shock. Puede haber una afectación multiorgánica (v. tabla 119.2). La isquemia miocárdica, la alteración funcional de los músculos papilares con insuficiencia mitral o tricuspídea y la alteración biventricular originan shock cardiógenico con disminución del flujo sanguíneo pulmonar, de la perfusión tisular y del aporte de  $O_2$ .

La hipoxia suele ser lábil y desproporcionada con respecto a los hallazgos de las radiografías de tórax. En la HPPN asociada a asfixia idiopática, la radiografía de tórax suele ser normal, mientras que en la HPPN asociada a neumonía y a hernia diafragmática se observa una opacificación parenquimatoso y la presencia de asas intestinales/hígado en el tórax, respectivamente.

## DIAGNÓSTICO

Con independencia de los antecedentes prenatales debe sospecharse una HPPN en todos los recién nacidos a término con cianosis. La hipoxemia siempre está presente y es refractaria de forma intermitente al oxígeno al 100% administrado mediante una carpa. Puede haber una mejoría transitoria en respuesta a la hiperventilación hiperóxica administrada mediante ventilación con presión positiva. Un gradiente de  $Pao_2$  o  $Sao_2$  entre la sangre preductal (arteria radial derecha) y la posductal (arteria umbilical) sugiere la existencia de un cortocircuito de derecha a izquierda a través del conducto arterioso. La derivación intracardiaca a través del agujero oval permeable no causa dicho gradiente de  $Pao_2$  o  $Sao_2$ .

La ecocardiografía en tiempo real combinada con los estudios del flujo con Doppler son de suma utilidad para evaluar una HPPN. En los casos de HPPN grave se aprecia un aplanoamiento sistólico del tabique interventricular a medida que la presión de la aurícula derecha se acerca a la presión sistólica del ventrículo izquierdo, lo cual puede usarse para calcular el grado de hipertensión pulmonar. La velocidad máxima del chorro de regurgitación de la válvula tricuspídea, cuando está presente, proporciona una estimación cuantitativa de la presión sistólica del ventrículo derecho. Asimismo, la dirección y la velocidad de un cortocircuito a través del DAP proporciona una comparación cuantitativa entre las presiones aórtica y de la arteria pulmonar. En los casos avanzados puede apreciarse un cortocircuito bidireccional o de derecha a izquierda a través de un CAP o de un agujero oval permeable.

El diagnóstico diferencial de la HPPN abarca las cardiopatías congénitas cianóticas (sobre todo el RVPAT con obstrucción), la estenosis venosa pulmonar idiopática, los síndromes congénitos de deficiencia de surfactante, la trombosis de la arteria pulmonar y los trastornos congénitos difusos del desarrollo acinar pulmonar (displasia acinar, displasia alveolar

congénita y displasia alveolar capilar con alineamiento anómalo de las venas pulmonares).

La **displasia alveolocapilar** (DAC) es un trastorno autosómico recesivo del desarrollo pulmonar distal con una mortalidad elevada. Se caracteriza por un desarrollo lobular inmaduro y una reducción de la densidad capilar. Los neonatos con DAC presentan una HPPN idiopática, con una enfermedad pulmonar parenquimatosa escasa o nula y una hipoxemia profunda. Más del 60% de los neonatos con DAC presentan hipoxemia e insuficiencia respiratoria en las primeras 48 h tras el parto, mientras que algunos tienen una forma más leve de la enfermedad que se manifiesta después de los 6 meses de edad. El diagnóstico se realiza en la autopsia en el 90% de los casos, donde se observa un engrosamiento de los tabiques alveolares, un aumento de la muscularización de las arteriolas pulmonares, una reducción del número de los capilares con aposición anormal de los capilares restantes respecto a la interfase aérea y una alineación anómala de las venas intrapulmonares. Hasta en el 80% de los casos existen malformaciones extrapulmonares de los sistemas genitourinario, gastrointestinal o cardiovascular. Se han identificado mutaciones del factor de transcripción FOXF1 hasta en el 40% de los casos, pero el diagnóstico se sigue basando en las características clínicas e histopatológicas. La DAC siempre es mortal y debería sospecharse en los neonatos con HPPN idiopática que no respondan al tratamiento médico máximo, o cuando los síntomas reaparezcan tras la retirada satisfactoria de la ECMO. En una publicación británica sobre ECMO, al final se diagnosticó una DAC hasta en el 14% de los neonatos que no respondieron a la ECMO. Con independencia del momento de la presentación, la DAC siempre es mortal y el trasplante pulmonar sigue siendo el único tratamiento experimental.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la HPPN pretende corregir cualquier enfermedad predisponente (hipoglicemias, policitemia) y mejorar la oxigenación deficiente de los tejidos. En ocasiones, la respuesta al tratamiento es imprevisible, transitoria y complicada por los efectos adversos de los fármacos o de la ventilación mecánica. El tratamiento inicial consiste en la administración de  $O_2$  y la corrección de la acidosis, la hipotensión y la hipercapnia. La hipoxia persistente requiere intubación y ventilación mecánica.

Los neonatos con HPPN suelen tratarse sin hiperventilación ni alcalinización. Con la ventilación suave con hipercapnia permisiva o normocapnia y evitando la hipoxemia se obtienen excelentes resultados y una baja incidencia de neumopatía crónica y necesidad de ECMO.

Debido a su habilidad y a su capacidad para luchar contra el respirador, los recién nacidos con HPPN suelen necesitar sedación. La utilización de relajantes musculares es controvertida y se reservan para aquellos que no pueden ser tratados solo con sedantes. Pueden favorecer la aparición de atelectasias en zonas pulmonares declives y desequilibrios entre la ventilación y la perfusión, además de asociarse con un riesgo mayor de mortalidad.

Sigue siendo necesario el soporte de la presión arterial y de la perfusión con **inotrópicos**. Mientras que la dopamina suele usarse como fármaco de primera línea, otros fármacos como la dobutamina, la adrenalina y la milrinona son útiles cuando la contractilidad miocárdica es deficiente. Algunos de los recién nacidos con una HPPN más grave desarrollan hipotensión que no responde al tratamiento con vasopresores. Esto se debe a la desensibilización del sistema cardiovascular a las catecolaminas secundaria a la enfermedad devastadora y a una insuficiencia suprarrenal relativa. La hidrocortisona activa rápidamente la expresión de los receptores adrenérgicos cardiovasculares y sirve como sustituto hormonal en los casos de insuficiencia suprarrenal.

El **NO inhalado** es un marcador derivado de las células endoteliales que relaja la musculatura lisa vascular y puede ser administrado al pulmón mediante un dispositivo de inhalación. *El uso de NOi reduce la necesidad de soporte mediante ECMO en alrededor de un 40%*. La dosis inicial óptima es de 20 ppm. No se ha comprobado que las dosis mayores sean más eficaces y además se asocian con efectos secundarios como metahemoglobinemias y aumento de los valores de dióxido de nitrógeno, que es un irritante pulmonar. La mayoría de los recién nacidos solo requiere NOi durante menos de 5 días. Aunque el NO se ha utilizado en niños y adultos con hipertensión pulmonar primaria como terapia a largo plazo, la dependencia prolongada en recién nacidos es infrecuente y sugiere la presencia de hipoplasia pulmonar, cardiopatía congénita o DAC. Se desconoce la duración máxima segura de la terapia con NOi. La dosis puede reducirse hasta 5 ppm después de 6-24 horas de tratamiento y después disminuirse lentamente e interrumpirse cuando la  $FIO_2$  sea menor de 0,6 y la dosis de NOi de 1 ppm. Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento, ya que puede producir hipertensión pulmonar de rebote. El NOi solo debe usarse en centros que dispongan de soporte con ECMO o de un vehículo

con NOi para el traslado a un centro con ECMO en caso de necesidad. Algunos recién nacidos con HPPN no responden adecuadamente al NOi. Los neonatos con HPPN mejoran su oxigenación y su evolución con la inhalación o la administración i.v. continua de prostaciclina (prostaglandina I<sub>2</sub>). Se está estudiando la seguridad y la eficacia del sildenafilo (inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5) intravenoso en recién nacidos con HPPN y los primeros resultados parecen prometedores.

Un 5-10% de los pacientes con HPPN responde mal al O<sub>2</sub> al 100%, a la ventilación mecánica y a los fármacos. Muchos de estos neonatos se benefician de la ECMO. En estos pacientes, se han usado dos parámetros para predecir la mortalidad, el gradiente alveoloarterial de oxígeno (PA-ao<sub>2</sub>) y el índice de oxigenación (IO), que se calcula mediante la fórmula  $\text{FIO}_2 \times \text{MAP}/\text{Pao}_2$ . Un PA-ao<sub>2</sub> superior a 620 durante 8-12 horas y un IO superior a 40 que no responde al NOi predicen una mortalidad elevada (>80%) y son indicaciones de ECMO. En neonatos cuidadosamente seleccionados y gravemente enfermos con insuficiencia respiratoria hipoxémica secundaria a SDR, neumonía por aspiración meconial, hernia diafragmática congénita, HPPN o sepsis, la ECMO mejora en gran medida la supervivencia.

La ECMO es una forma de circulación extracorpórea que incrementa la perfusión sistémica y favorece el intercambio gaseoso. Casi toda la experiencia se ha basado en las derivaciones venoarteriales, en las que se colocan grandes catéteres en la vena yugular interna derecha y en la arteria carótida, con ligadura de la arteria carótida. Las derivaciones venovenosas no necesitan ligar ningún vaso y permiten el intercambio gaseoso, pero no apoyan el gasto cardíaco. La sangre es bombeada inicialmente a través del circuito de la ECMO a un ritmo próximo al 80% del gasto cardíaco estimado, 150-200 ml/kg/minuto. El retorno venoso circula a través de un oxigenador de membrana, se calienta de nuevo y regresa al cayado aórtico en la ECMO venoarterial y a la aurícula derecha en la ECMO venovenosa. Se utilizan los valores de la saturación de O<sub>2</sub> de la sangre venosa para controlar el O<sub>2</sub> entregado a los tejidos y su posterior extracción en la ECMO venoarterial, mientras que se usan los valores de la saturación de O<sub>2</sub> arterial para controlar la oxigenación en la ECMO venovenosa.

Dado que la ECMO requiere una heparinización completa para prevenir la formación de coágulos en el circuito, su uso suele evitarse en los pacientes que presentan una hemorragia intracranial o que tienen un riesgo elevado de desarrollar HIV (peso <2 kg, <34 semanas de edad gestacional). Además, los niños en los que se plantea una ECMO deben tener una enfermedad pulmonar reversible, no presentar signos de hemorragias sistémicas, ni asfixia grave o malformaciones mortales y deben haber sido ventilados durante menos de 10 días. Las complicaciones de la ECMO consisten en tromboembolia, embolia gaseosa, hemorragia, accidente cerebrovascular, convulsiones, atelectasia, ictericia colestásica, trombocitopenia, neutropenia, hemólisis, infecciones por las transfusiones sanguíneas, edema e hipertensión sistémica.

## PRONÓSTICO

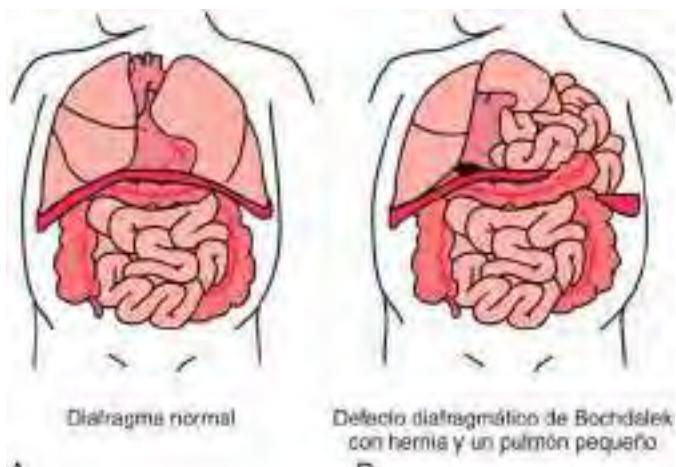
La supervivencia de los pacientes con HPPN depende del diagnóstico subyacente. El pronóstico a largo plazo de los niños con HPPN se relaciona con la **encefalopatía hipóxico-isquémica** asociada y con la capacidad para disminuir la RVP. El pronóstico a largo plazo de los recién nacidos con HPPN que sobreviven al tratamiento con hiperventilación es similar al de los que sufren enfermedades subyacentes de gravedad equivalente (asfixia del parto, hipoglucemia, policitemia). Cuando el tratamiento consiste en ECMO, el pronóstico también es favorable; el 70-80% de los niños sobrevive y el 60-75% de los supervivientes son normales entre el año y los tres años y medio de vida.

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

## 122.10 Hernia diafragmática

Shawn K. Ahlfeld

La **hernia diafragmática** se define como una comunicación entre las cavidades abdominal y torácica, con o sin contenido abdominal en el tórax ([fig. 122.10](#)). La etiología suele ser congénita y raramente es traumática. Los síntomas y el pronóstico dependen de la localización del defecto y de las anomalías asociadas. El defecto puede estar en el hiato esofágico (**hernia de hiato**), paraesofágico adyacente al hiato (**hernia paraesofágica**, cap. 122.12), retroesternal (**hernia del agujero de Morgagni**, cap. 122.11) o en la porción posterolateral del diafragma (**hernia de Bochdalek**). En la **hernia dia-**



**Fig. 122.10** A, Diafragma normal que separa las cavidades abdominal y torácica. B, Hernia diafragmática con un pulmón pequeño y el contenido abdominal en la cavidad torácica.

**fragmática congénita (HDC)**, la hernia de Bochdalek supone hasta el 90% de las hernias observadas y el 80-90% se producen en el lado izquierdo. La hernia de Morgagni supone el 2-6% de las HDC. El tamaño del defecto es muy variable y oscila desde un pequeño orificio a la agenesia completa de esta área del diafragma. Estas lesiones pueden causar dificultad respiratoria importante al nacer, pueden asociarse a otras anomalías congénitas y tienen una importante mortalidad y morbilidad a largo plazo. La supervivencia global según el CDH Study Group es de alrededor del 70%, pero supera el 80% en muchos centros.

## HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA (BOCHDALEK)

### Anatomía patológica y etiología

Aunque la HDC se caracteriza por un defecto diafragmático estructural, el factor que limita la supervivencia es la **hipoplasia pulmonar** asociada. En un principio se pensaba que la hipoplasia pulmonar se debía exclusivamente a la compresión del pulmón por el contenido abdominal herniado, lo que impedía el crecimiento pulmonar. Sin embargo, los datos recientes indican que la hipoplasia pulmonar puede preceder al desarrollo del defecto diafragmático, al menos en algunos casos.

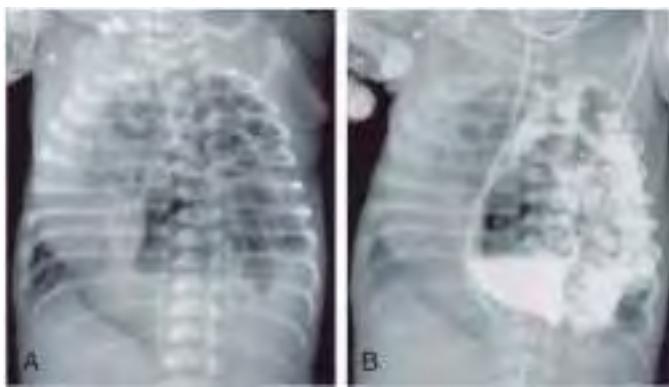
La hipoplasia pulmonar se caracteriza por una disminución de la masa pulmonar y del número de divisiones bronquiales, bronquiolos respiratorios y alveolos. La anatomía patológica de la hipoplasia pulmonar y de la HDC consiste en tabiques anormales en los sacúlos terminales, engrosamiento de los alveolos y de las arteriolas pulmonares. Entre las anomalías bioquímicas se observa un déficit relativo de surfactante, un aumento del glucógeno en los alveolos con disminución de los niveles de fosfatidilcolina, del ADN total y de la proteína pulmonar total. Todos estos factores contribuyen a una limitación del intercambio gaseoso.

### Epidemiología

La incidencia de HDC oscila entre 1/2.000 y 1/5.000 nacidos vivos y afecta dos veces más a las mujeres que a los varones. Los defectos son más frecuentes en el lado izquierdo (85%) y en ocasiones (<5%) son bilaterales. La hipoplasia pulmonar y la malrotación del intestino forman parte de la lesión y no son anomalías asociadas. La mayoría de los casos de HDC son esporádicos, pero también se han descrito casos familiares. Se han descrito anomalías asociadas hasta en un 30% de los casos, que consisten en lesiones del SNC, atresia esofágica, onfalocele y lesiones cardiovasculares. La HDC forma parte de varios síndromes cromosómicos: trisomías 21, 13 y 18, Fryns, Brachmann-de Lange, Pallister-Killian y Turner.

### Diagnóstico y presentación clínica

La HDC puede diagnosticarse en la ecografía (ECO) prenatal (entre las semanas 16 y 24) en más del 50% de los casos. La RM de alta velocidad puede definir mejor la lesión. Los hallazgos en la ECO pueden incluir polihidramnios, masa torácica, desviación mediastínica, burbuja gástrica o la presencia del hígado en la cavidad torácica y anasarca fetal. Algunas



**Fig. 122.11** Hernia de Bochdalek. **A**, Radiografía de tórax que muestra las asas intestinales herniadas en el hemitórax izquierdo, el desplazamiento del mediastino al lado contralateral, un espacio pulmonar muy reducido y unos campos pulmonares difusos de forma bilateral. **B**, Radiografía del aparato digestivo superior que muestra el estómago y las asas intestinales opacificadas con contraste en el hemitórax izquierdo. (De Hu X, Liu B: Bochdalek hernia, Lancet 392:60, 2018.)

características de las imágenes pueden predecir la evolución: posición del hígado en el tórax, volumen pulmonar total (VPT) observado/esperado y relación pulmón/cabeza (RPC) observada/esperada. No obstante, ninguna característica predice de forma fiable la evolución. Despues del parto se confirma el diagnóstico con una radiografía de tórax (fig. 122.11). En los casos donde hay presencia de una masa torácica ecogénica es necesario utilizar otras pruebas de imagen. El diagnóstico diferencial puede abarcar otros trastornos diafragmáticos, como eventración, o una lesión pulmonar quística (secuestro pulmonar, malformación adenomatosa quística).

Si se llega al diagnóstico en una fase temprana del embarazo, se puede realizar un asesoramiento prenatal, se pueden llevar a cabo intervenciones en el feto y se pueden planificar los cuidados posnatales. Se aconseja el traslado a un centro con un servicio de obstetricia para casos de alto riesgo, cirugía pediátrica y neonatología de cuidados terciarios. Para detectar otras posibles anomalías se debe realizar una ecocardiografía y una amniocentesis. Para evitar una finalización del embarazo innecesaria y esperanzas poco realistas es necesario que un grupo multidisciplinar con experiencia asesore a los padres de un niño diagnosticado de hernia diafragmática.

La dificultad respiratoria es un signo cardinal en los bebés con HDC. Puede presentarse inmediatamente o puede existir un periodo de «luna de miel» de hasta 48 horas durante el cual el bebé está relativamente estable. La dificultad respiratoria temprana en las 6 primeras horas de vida se considera un signo de mal pronóstico. La dificultad respiratoria se caracteriza clínicamente por taquipnea, quejidos, utilización de la musculatura accesoria y cianosis. Los niños con HDC también presentan un abdomen escafoideo y aumento del diámetro de la pared torácica. Los ruidos intestinales pueden escucharse en el tórax con atenuación bilateral de los sonidos respiratorios. El punto de impulso máximo cardiaco puede estar desplazado y alejado del lugar de la hernia si se ha producido desplazamiento mediastínico. Para confirmar el diagnóstico suele bastar con una radiografía de tórax y la introducción de una sonda nasogástrica.

En un pequeño grupo de pacientes, las manifestaciones se presentarán después del periodo neonatal. Estos pacientes pueden experimentar vómitos secundarios a obstrucción intestinal o síntomas respiratorios leves. En ocasiones, la incarceración del intestino acabará en isquemia con sepsis y shock. Una hernia diafragmática no diagnosticada es una causa rara de muerte súbita en lactantes y niños pequeños. La sepsis por estreptococos del grupo B se ha asociado a un inicio tardío de los síntomas y a HDC (a menudo del lado derecho).

## Tratamiento

### Tratamiento inicial

Se requiere que el parto tenga lugar en un hospital terciario con experiencia en el tratamiento de la HDC para proporcionar un soporte respiratorio adecuado y precoz. En el partitorio se debe estabilizar rápidamente a los neonatos con dificultad respiratoria mediante intubación endotraqueal. Debe evitarse la ventilación prolongada con mascarilla, ya que distiende el

estómago y el intestino delgado y dificulta todavía más la oxigenación. Se debe colocar de inmediato una sonda oro- o nasogástrica para la descompresión. Se deben colocar vías arteriales (preductal y posductal) y una vía venosa central (umbilical), así como una sonda urinaria y una sonda nasogástrica. Se debe mantener la saturación arterial preductal de oxígeno ( $\text{SpO}_2$ ) por encima del 85% El volutrauma es un problema importante. La ventilación no agresiva con hipercapnia permisiva reduce la lesión pulmonar, la necesidad de ECMO y la mortalidad. Deben evitarse los factores que contribuyen a la hipertensión pulmonar (hipoxia, acidosis, hipotermia). La ecocardiografía es una técnica de imagen sumamente importante que ayuda a tomar decisiones terapéuticas al medir las presiones pulmonar y del sistema vascular y al definir la presencia de disfunción cardíaca. La administración rutinaria de vasopresores está indicada en presencia de disfunción ventricular izquierda. Los neonatos con HDC pueden tener además déficit de surfactante. Aunque el surfactante se usa con frecuencia, ningún estudio ha demostrado su beneficio en el tratamiento de la HDC y puede precipitar una descompensación. En los neonatos con insuficiencia respiratoria grave e hipoxemia puede que se requiera sedación y relajación.

### Estrategias de ventilación

Las tres técnicas principales para tratar la insuficiencia respiratoria en el recién nacido con HDC son la ventilación mecánica convencional, la ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VAFO) y la ECMO. El objetivo es mantener la oxigenación y la eliminación del  $\text{CO}_2$  sin producir un volutrauma. Se recomienda una ventilación convencional con una estrategia no agresiva de protección pulmonar (PIP <25, PEEP 3-5 cmH<sub>2</sub>O) que permita una hipercapnia permisiva ( $\text{PaCO}_2$  <65-70 mmHg). La hipercapnia permisiva (a diferencia de la hiperventilación con PIP elevada) ha reducido la lesión pulmonar y mejorado la supervivencia. La VAFO como tratamiento de rescate está indicada si se requiere una PIM mayor de 25 para mantener una ventilación apropiada o si persiste la hipoxemia.

El NO inhalado es un vasodilatador pulmonar selectivo. Reduce los cortocircuitos ductales y las presiones pulmonares y mejora la oxigenación. Aunque el NOi es útil en la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, los ensayos aleatorios no han demostrado que mejore la supervivencia o que reduzca la necesidad de ECMO cuando se emplea en recién nacidos con HDC. No obstante, está empezando a usarse en pacientes con HDC como medida transitoria antes de la ECMO.

### Oxigenación con membrana extracorpórea

La disponibilidad de la ECMO y la utilidad de la estabilización preoperatoria han mejorado la supervivencia de los recién nacidos con HDC. La ECMO es la opción terapéutica en niños que no responden a la ventilación convencional o cuando fracasa la VAFO. Se usa sobre todo antes de reparar el defecto. Se han descrito varios criterios objetivos para usar la ECMO. Los mejores factores pronósticos en pacientes tratados con ECMO son el peso al nacer y la puntuación Apgar a los 5 minutos. No existe un límite estricto inferior de peso para la ECMO, pero los vasos de los neonatos menores de 1.800-2.000 g suelen ser demasiado pequeños para canularlos.

La duración de la ECMO en los neonatos con hernia diafragmática es significativamente más larga (7-14 días) que en los neonatos con HPPN (circulación fetal persistente) o aspiración de meconio, y puede ser de hasta 2-4 semanas. El momento de la reparación del diafragma con ECMO es objeto de debate; algunos centros prefieren la reparación temprana para permitir una duración mayor de la ECMO después de la reparación, mientras que otros centros retrasan la reparación hasta que el recién nacido ha demostrado que puede tolerar la retirada de la ECMO. La recurrencia de la hipertensión pulmonar se asocia a una mortalidad alta y el destete del soporte con ECMO debe hacerse con cuidado. Si el paciente no puede destetarse de la ECMO después de la reparación de la HDC, las opciones consisten en la interrupción del soporte o, en casos excepcionales, en el trasplante pulmonar.

### Estrategias novedosas para los lactantes con hernia diafragmática congénita

El factor predictivo prenatal más fiable del pronóstico de los niños con HDC, de los que se han estudiado, es la ECO fetal. En un estudio prospectivo en el que se utilizaba la ECO a las 24-26 semanas se comparó la RPC fetal con la mortalidad. Con una RPC inferior a 1 no hubo ningún superviviente, pero con una RPC mayor de 1,4 todos los bebés sobrevivieron. Un segundo factor importante era la presencia del hígado en la cavidad torácica, que se asocia a mal pronóstico. Los estudios en seres humanos han demostrado que la reparación intrauterina de la HDC no aporta ningún beneficio. En otro

estudio monocéntrico, un VPT mayor de 40 ml medido por RM fetal en la gestación avanzada (32-34 sem) se asoció con una supervivencia mayor del 90% y solo el 10% requirió ECMO, mientras que un VPT menor de 20 ml se asoció con una supervivencia menor del 35% y una necesidad de ECMO mayor del 85%.

Un tratamiento experimental prometedor es la **oclusión traqueal intrauterina**, basada en la observación de que la presión hidrostática ejercida por el líquido pulmonar fetal desempeña un papel crucial en el crecimiento y la madurez pulmonares. Aunque los estudios iniciales en fetos afectados no han demostrado su éxito, las publicaciones preliminares en fetos con HDC grave ( $RPC < 1$  e hígado intratorácico) sugieren que la oclusión traqueal fetoscópica se asocia con una reducción significativa de la mortalidad y la necesidad de ECMO (v. cap. 116).

### Reparación quirúrgica

El momento ideal para reparar el defecto diafragmático sigue siendo motivo de debate. La mayoría de los centros espera al menos 48 horas después de la estabilización y la resolución de la hipertensión pulmonar. La necesidad exclusiva de ventilación convencional, una presión inspiratoria pico (PIP) baja y una  $F_{IO_2}$  menor de 50 son buenos indicadores relativos de estabilidad. Si el recién nacido recibe ECMO, un requisito para la reparación quirúrgica debería ser la posibilidad de destete de la ECMO. En algunos centros, la reparación se realiza con las cánulas colocadas, mientras que en otros se retiran. Lo más frecuente es el acceso subcostal (fig. 122.12). De esta forma se consigue una buena visualización del defecto y, en el caso de que la cavidad abdominal no pueda acomodar el contenido herniado, se puede colocar un parche de malla torácica (Silastic). Se ha descrito la reparación tanto por vía laparoscópica como por vía toracoscópica, pero deberían reservarse solo para los neonatos más estables.

El tamaño del defecto y la cantidad de diafragma original presente pueden variar. Siempre que sea posible, debe realizarse una reparación primaria con tejido natural. Si el defecto es demasiado grande se utiliza un parche de polietrafluoroelécteno poroso. La tasa de recidiva de la HDC es mayor en los niños con parches (el parche no crece a medida que lo hace el niño) que en las reparaciones con tejido natural. Se puede reducir la tasa de recidiva si el parche se coloca holgado.

Después de la reparación quirúrgica, debe monitorizarse atentamente al neonato por si la hipertensión pulmonar empeora, y en algunos casos es necesario repetir el tratamiento con ECMO en el postoperatorio. Otras complicaciones descritas son hemorragia, el quilotórax y la obstrucción intestinal.

### Evolución y supervivencia a largo plazo

La supervivencia global de los nacidos vivos con HDC es del 71%. Son factores relativos de mal pronóstico una anomalía importante asociada, la aparición de síntomas antes de las 24 horas de vida, la hipoplasia pulmonar grave, la hernia hacia el pulmón contralateral y la necesidad de ECMO. El tamaño del defecto parece ser el factor predictivo principal de morbilidad.

Los problemas pulmonares siguen siendo una fuente de morbilidad para los supervivientes de la HDC a largo plazo. El estudio de niños de 6-11 años sometidos a reparación de la HDC demuestra una disminución significativa del flujo espiratorio forzado al 50% de la capacidad vital y una disminución del flujo espiratorio máximo. Pueden observarse tanto patrones obstructivos como restrictivos. Tienen mejor pronóstico los pacientes sin hipertensión pulmonar grave y barotrauma. El grupo de mayor riesgo engloba a los niños que requieren ECMO y reparación con parche, pero los datos demuestran claramente que los supervivientes que no reciben ECMO también requieren controles frecuentes por problemas pulmonares. Al alta, hasta un 20% de los recién nacidos requiere oxígeno, pero solo el 1-2% lo necesita después del año de vida. La DBP se documenta con frecuencia en las radiografías, pero tiende a mejorar a medida que se desarrollan más alveolos y el niño crece.

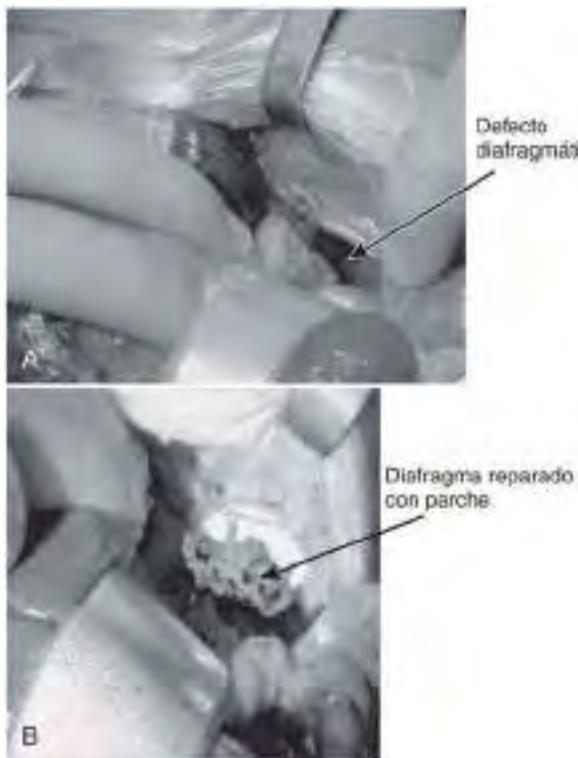
En más de la mitad de los niños con HDC se detecta una **enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)**. Es más frecuente cuando el defecto diafragmático afecta al hiato esofágico. Hasta en un 20% de los niños se describe una **obstrucción intestinal**, posiblemente debida a un volvulo intestinal, a adherencias o a una hernia recurrente que se incarcera. En la mayoría de las series se diagnostica una **hernia diafragmática recurrente** en el 5-20%. Los niños con reparaciones mediante parche son los que más riesgo presentan.

En los dos primeros años de vida, los niños con HDC suelen presentar retraso del crecimiento. Los factores que contribuyen a ello son una mala alimentación, la ERGE y una demanda calórica que puede ser mayor debido a la energía que necesitan para respirar. A la edad de 2 años muchos niños se normalizarán y alcanzarán la estatura normal.

Los **defectos neurocognitivos** son frecuentes y pueden deberse a la enfermedad o a las intervenciones. La incidencia de anomalías neurológicas es mayor en los neonatos que necesitan ECMO (67% frente al 24% en quienes no la necesitan). Las anomalías son similares a las observadas en los recién nacidos tratados con ECMO por otros diagnósticos y consisten en retraso del desarrollo transitorio y permanente, alteración de la audición o de la visión y convulsiones. La hipacusia grave puede producirse hasta en un 28% de los niños que recibieron ECMO. La mayoría de las alteraciones neurológicas se clasifican como leves o moderadas.

Otros problemas a largo plazo son el pectus excavatum y la escoliosis. Los supervivientes de la reparación de la HDC, y en particular los que recibieron terapia con ECMO, presentan una amplia gama de anomalías a largo plazo que parecen mejorar con el paso del tiempo, pero requieren una estrecha vigilancia y cuidados multidisciplinares.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*



**Fig. 122.12** A, Fotografía intraoperatoria de una hernia diafragmática congénita (HDC) antes de su reparación. B, Fotografía intraoperatoria de la reparación de una HDC con parche.

### 122.11 Orificio de la hernia de Morgagni

Shawn K. Ahlfeld

El orificio de la hernia de Morgagni se produce porque las porciones esternal y crural del diafragma no se fusionan. Suelen ser defectos pequeños, con un diámetro transverso mayor que el anteroposterior, y son más frecuentes en el lado derecho (90%), aunque pueden ser bilaterales. El saco de la hernia suele contener el colon transverso, el intestino delgado o el hígado. La mayoría de los niños con este defecto están asintomáticos y se diagnostican después del período neonatal, a menudo por una radiografía de tórax realizada para evaluar otro problema. La radiografía anterolateral muestra una estructura detrás del corazón y la proyección lateral localiza la masa en el área retroesternal. La TC o la RM confirmarán el diagnóstico. Cuando aparecen los síntomas, pueden consistir en infecciones respiratorias recurrentes, tos, vómitos o reflujo; en casos excepcionales se produce una incarceración. A

la vista del riesgo de estrangulación intestinal, se recomienda en todos los pacientes la reparación por vía laparoscópica. No suele ser necesario emplear material protésico.

## 122.12 Hernia paraesofágica

Shawn K. Ahlfeld

La hernia paraesofágica se diferencia de la hernia de hiato en que la unión gastroesofágica ocupa su posición normal. La hernia del estómago a lo largo de la unión gastroesofágica o pegada a ella tiende a la incarceración, con estrangulación y perforación. La fundoplicatura de Nissen previa y otros procedimientos diafragmáticos son factores de riesgo. Esta hernia diafragmática poco habitual debe repararse rápidamente tras su detección.

## 122.13 Eventración

Shawn K. Ahlfeld

La eventración del diafragma es una elevación anormal que consiste en un adelgazamiento del músculo diafragmático que genera elevación de todo el hemidiafragma o, de forma más frecuente, de la cara anterior del hemidiafragma. Dicha elevación produce un movimiento paradójico del hemidiafragma afectado. La mayoría de las eventraciones son asintomáticas y no requieren reparación. La forma congénita se debe a un desarrollo incompleto de la porción muscular o tendinosa central o a un desarrollo anormal de los nervios frénicos. La eventración congénita puede afectar al desarrollo pulmonar, pero no se ha asociado a hipoplasia pulmonar. El diagnóstico diferencial abarca la parálisis diafragmática, la hernia diafragmática, la lesión por tracción y la lesión iatrogénica tras la cirugía cardiaca. La eventración también se asocia a secuestro pulmonar, cardiopatía congénita, atrofia muscular espinal con dificultad respiratoria y trisomías cromosómicas. La mayoría de las eventraciones son asintomáticas y no requieren reparación. La cirugía está indicada cuando hay una necesidad continua de ventilación mecánica, cuando se producen infecciones recurrentes y cuando hay un fallo de medro. Las eventraciones grandes o sintomáticas pueden repararse mediante plicatura a través de un acceso abdominal o torácico mínimamente invasivo.

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

## 122.14 Fugas de aire extrapulmonares: neumotórax, neumomediastino, enfisema intersticial pulmonar, neumopericardio

Shawn K. Ahlfeld

Se calcula que el 1-2% de todos los recién nacidos presenta neumotórax asintomáticos, normalmente unilaterales; el neumotórax sintomático y el neumomediastino son menos frecuentes (v. cap. 113). La incidencia del neumotórax es mayor en los lactantes con enfermedades pulmonares, como aspiración de meconio y síndrome de dificultad respiratoria, en los que han recibido ventilación mecánica, sobre todo si han requerido ventilación de alta frecuencia (VAFO), así como en los niños con anomalías de las vías urinarias u oligohidramnios.

### ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La causa principal del neumotórax es la hiperdistensión, que provoca rotura alveolar. La hiperdistensión alveolar puede producirse por la ventilación con presión positiva durante la reanimación neonatal, o se puede asociar al fenómeno de «válvula de bola» que se produce por la aspiración (generalmente de meconio) y la obstrucción bronquial/bronquiolar. Aunque se puede producir la **rotura espontánea** de una malformación pulmonar subyacente (p. ej., enfisema lobar, quiste pulmonar congénito, neumatócele), suele tener lugar en un pulmón por lo demás normal y no se identifica ninguna etiología.

El neumotórax asociado a **hipoplasia pulmonar** es frecuente, tiende a aparecer en las primeras horas de vida y se debe a la disminución de la superficie alveolar y a la escasa distensibilidad de los pulmones. Se asocia a trastornos con disminución del volumen del líquido amniótico (síndrome de Potter, agenesia renal, displasia renal, pérdidas crónicas de líquido amniótico), disminución de los movimientos respiratorios fetales (oligohidramnios, enfermedades neuromusculares), lesiones ocupantes del espacio pulmonar (hernia diafragmática, derrame pleural, quilotórax) y anomalías torácicas (distrofias torácicas).

Cuando se rompen los alveolos, el aire escapa hacia los espacios intersticiales del pulmón, donde discurre a lo largo de las vías aéreas de conducción de pequeño calibre y se disecca a lo largo de las vainas de tejido conectivo perivasculares y peribronquiales hacia el hilio pulmonar (enfisema intersticial pulmonar). Si la cantidad de aire que se escapa alcanza el volumen suficiente, puede acumularse en el espacio mediastínico (**neumomediastino**) o romperse en el espacio pleural (**neumotórax**), en el tejido subcutáneo (**enfisema subcutáneo**), en la cavidad peritoneal (**neumoperitoneo**) y/o en el saco pericárdico (**neumopericardio**). En raras ocasiones, el aumento de la presión mediastínica puede comprimir las venas pulmonares en el hilio e interferir en el retorno venoso pulmonar al corazón y el gasto cardíaco. A veces, el aire puede embolizar hacia la circulación (embolia aérea pulmonar) y provocar un blanqueamiento cutáneo, la presencia de aire en los catéteres intravasculares, corazón y vasos llenos de aire, visibles en las radiografías de tórax, o la muerte.

Si la cantidad de aire acumulado en el interior de la cavidad pleural consigue elevar la presión intrapleural por encima de la atmosférica, se produce un **neumotórax a tensión**. El neumotórax a tensión unilateral provoca una alteración de la ventilación que no solo afecta al pulmón ipsilateral, sino también al contralateral, al desviarse el mediastino hacia ese lado. La compresión de la vena cava y la torsión de los grandes vasos pueden interferir con el retorno venoso.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la exploración física, el neumotórax asintomático se caracteriza por hiperresonancia y disminución de los ruidos respiratorios ipsilaterales, con o sin taquipnea. El neumotórax sintomático se manifiesta por dificultad respiratoria, que puede caracterizarse por una mera elevación de la frecuencia respiratoria o por disnea intensa, taquipnea y cianosis. Sus primeras manifestaciones pueden ser irritabilidad y agitación o apnea. El inicio suele ser brusco, pero puede ser gradual; un recién nacido puede ponerse gravemente enfermo de forma súbita. La exploración física muestra asimetría del tórax con aumento del diámetro anteroposterior, hiperresonancia y disminución o ausencia de los ruidos respiratorios. Se observa desplazamiento cardíaco hacia el lado contralateral, desplazamiento de la punta del corazón y del punto de impulso máximo. El diafragma se desplaza hacia abajo, al igual que el hígado en los neumotórax del lado derecho, y puede producirse distensión abdominal. Alrededor del 10% de los pacientes puede tener un neumotórax bilateral, por lo que la simetría de los hallazgos no descarta el neumotórax. En los neumotórax a tensión, los signos de shock son típicos.

Los pacientes con neumotórax pueden desarrollar neumomediastino, que suele ser asintomático. La cantidad de aire atrapado condiciona el grado de dificultad respiratoria; si es grande, se observa una prominencia de la zona media del tórax, distensión de las venas del cuello y disminución de la presión arterial. Estos dos últimos hallazgos se deben al taponamiento de las venas sistémicas y pulmonares. Aunque suele ser asintomático, el enfisema subcutáneo del recién nacido es casi patognomónico de neumomediastino.

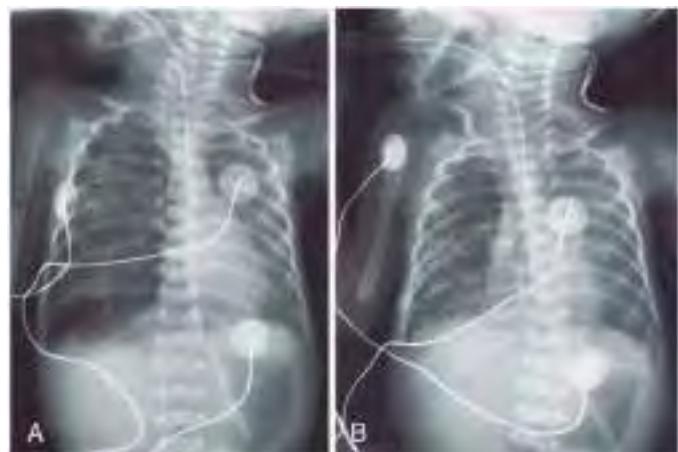
El **enfisema intersticial pulmonar (EIP)** puede preceder al neumotórax o no tener relación alguna, y da lugar a dificultad respiratoria progresiva secundaria a la disminución de la distensibilidad, la hipercapnia y la hipoxemia. Esta última se debe al aumento del gradiente PA-aO<sub>2</sub> y de los cortocircuitos intrapulmonares. El aumento de tamaño progresivo de las burbujas de aire puede originar dilataciones quísticas y un deterioro respiratorio parecido al del neumotórax. En los casos graves, el EIP precede a la DBP. La aparición de EIP se puede prevenir evitando las presiones ventilatorias medias altas o los picos inspiratorios elevados. El tratamiento puede consistir en broncoscopía cuando hay signos de taponamiento mucoso, intubación y ventilación selectivas de los bronquios no afectados, oxígeno, asistencia respiratoria general y VAFO.

### DIAGNÓSTICO

Debe sospecharse la presencia de neumotórax y otras fugas de aire en los recién nacidos con signos de dificultad respiratoria que muestren agitación o irritabilidad o que sufran un cambio brusco de su estado. El diagnóstico

del **neumotórax** se establece en la radiografía de tórax, donde se observa el borde del pulmón colapsado contra el neumotórax (fig. 122.13). El **neumomediastino** se caracteriza por una zona de hiperclaridad alrededor del borde cardiaco y entre el esternón y el borde cardiaco (fig. 122.14). La transiluminación del tórax permite a veces un diagnóstico de urgencia del neumotórax, ya que en el lado afectado hay mayor cantidad de luz. La ECO detecta las anomalías renales asociadas. Los signos de compresión uterina (contracturas de las extremidades), un tórax pequeño en las radiografías, una hipoxia intensa con hipercapnia y los signos de enfermedad primaria (hipotonía, hernia diafragmática, síndrome de Potter) sugieren **hipoplasia pulmonar**.

El **neumopericardio** puede ser asintomático y precisar solo medidas generales, pero suele manifestarse como un shock brusco con taquicardia, atenuación de los ruidos cardíacos y pulsos débiles que sugieren taponamiento. El **neumoperitoneo** provocado por el aire que se diseca a través de los orificios diafrágmáticos durante la ventilación mecánica puede confundirse con perforación intestinal. La paracentesis abdominal puede ayudar a diferenciar los dos cuadros. La presencia de microorganismos en la tinción de Gram del contenido intestinal sugiere perforación intestinal. En ocasiones, el neumoperitoneo puede dar lugar a un síndrome compartimental abdominal que requiere descompresión.



**Fig. 122.13** A, Neumotórax a tensión derecho y enfisema intersticial pulmonar derecho generalizado en un neonato prematuro que recibe cuidados intensivos. B, Resolución del neumotórax con la colocación de un tubo de tórax. El enfisema intersticial pulmonar (EIP) persiste. (De Meerstadt PWD, Gyll C: Manual of neonatal emergency x-ray interpretation, Philadelphia, 1994, Saunders, p 73.)



**Fig. 122.14** Neumomediastino en un neonato. La proyección anteroposterior (izquierda) muestra la compresión de los pulmones, y la proyección lateral (derecha) muestra la prominencia del esternón. Ambos efectos se deben a la distensión del mediastino por el aire atrapado.

## TRATAMIENTO

Si no hay fugas continuas de aire, los neumotórax pequeños asintomáticos o levemente sintomáticos solo requieren vigilancia estrecha. El tratamiento conservador del neumotórax es eficaz, incluso en lactantes seleccionados con necesidad de soporte ventilatorio. Las tomas frecuentes y en poca cantidad evitan la dilatación gástrica y minimizan el llanto, que puede comprometer aún más la ventilación y empeorar el neumotórax. La respiración con oxígeno al 100% en los lactantes a término acelera la reabsorción del aire pleural libre hacia la sangre, disminuye la tensión del nitrógeno en sangre y favorece un gradiente de presión del nitrógeno entre el aire atrapado y la sangre; sin embargo, no está demostrada su eficacia clínica y debe sopesarse este beneficio frente a los riesgos de la toxicidad por O<sub>2</sub>. La descompresión de urgencia mediante *toracocentesis con aguja* usando un pequeño catéter blando está indicada en los casos de alteración respiratoria o circulatoria grave. Inmediatamente o después de dicha aspiración se debe introducir un **tubo de tórax** que se acopla a un drenaje con sello de agua (v. fig. 122.13). Si la fuga de aire continúa, debe realizarse aspiración (-5 a -20 cmH<sub>2</sub>O) para vaciar completamente el neumotórax. El neumopericardio obliga a evacuar con rapidez el aire atrapado. El EIP localizado intenso puede responder a una intubación bronquial selectiva. El tratamiento con surfactante para el SDR reduce la incidencia de neumotórax.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 122.15 Hemorragia pulmonar

Shawn K. Ahlfeld

La hemorragia pulmonar masiva es una complicación relativamente infrecuente, pero catastrófica, con un alto riesgo de morbilidad y mortalidad. En cerca del 10% de los lactantes extremadamente prematuros aparece cierto grado de hemorragia pulmonar. Sin embargo, la hemorragia pulmonar masiva es menos frecuente, pero puede resultar mortal. Está presente en el 15% de las autopsias de neonatos fallecidos durante las 2 primeras semanas de vida. La incidencia descrita en las autopsias oscila entre 1 y 4/1.000 nacidos vivos. Alrededor del 75% de los pacientes afectados pesa menos de 2.500 g al nacer. La administración profiláctica de indometacina en los lactantes de PEBN disminuye la incidencia de hemorragia pulmonar.

La mayoría de los niños que presentan una hemorragia pulmonar han tenido síntomas de dificultad respiratoria idénticos a los de un SDR. Estos síntomas pueden aparecer al nacer o después de varios días. En muchos casos, el **edema hemorrágico pulmonar** es la fuente de sangre y se asocia a un cortocircuito importante a través del conducto arterioso y un flujo sanguíneo pulmonar alto o a insuficiencia cardíaca izquierda grave secundaria a hipoxia. En los casos graves puede existir insuficiencia cardiovascular, disfunción pulmonar escasa, cianosis intensa y hipercapnia. Los hallazgos radiológicos varían, son inespecíficos y oscilan entre estrías o infiltrados parcheados mínimos y una consolidación masiva.

El riesgo de hemorragia pulmonar masiva aumenta en asociación con las infecciones pulmonares agudas, la asfixia grave, el SDR, la ventilación asistida, el DAP, las cardiopatías congénitas, la eritroblastosis fetal, la enfermedad hemorrágica del recién nacido, la trombocitopenia, los errores congénitos del metabolismo del amonio y la lesión por frío. La hemorragia pulmonar es la única complicación grave cuya tasa *aumenta* con el tratamiento mediante surfactante. Se observa con todos los surfactantes y la incidencia oscila entre el 1% y el 5% de los recién nacidos tratados, y es mayor con el surfactante natural. La hemorragia suele ser alveolar en alrededor del 65% de los casos e intersticial en el resto. En otros órganos, la hemorragia se observa en las autopsias de los neonatos muy graves y sugiere una diátesis hemorrágica adicional, como la coagulación intravascular diseminada. La hemorragia pulmonar aguda puede aparecer de forma excepcional en los recién nacidos a término previamente sanos. Se desconoce la causa. Puede presentarse en forma de hemoptisis o de sangre en la nasofaringe o las vías respiratorias sin signos de hemorragia digestiva o de las vías respiratorias altas. Los pacientes manifiestan insuficiencia respiratoria aguda y grave que obliga a la instauración de ventilación mecánica. Las radiografías torácicas suelen mostrar infiltrados alveolares bilaterales. Los neonatos suelen responder a un tratamiento de soporte intensivo (v. cap. 436).

El **tratamiento** consiste en la reposición de la sangre perdida, la aspiración para mantener permeable la vía aérea, la administración

endotraqueal de adrenalina y el taponamiento mediante un aumento de la presión media en la vía aérea (que a menudo requiere VAFO). Aunque el tratamiento con surfactante se ha asociado con el desarrollo de hemorragia pulmonar, la administración de surfactante exógeno una vez producida la hemorragia puede mejorar la distensibilidad pulmonar, ya que la presencia de sangre y proteínas intraalveolares puede inactivar el surfactante.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 123

# Trastornos del aparato digestivo

### 123.1 Íleo meconial, peritonitis y obstrucción intestinal

Juan P. Gurria y Rebeccah L. Brown

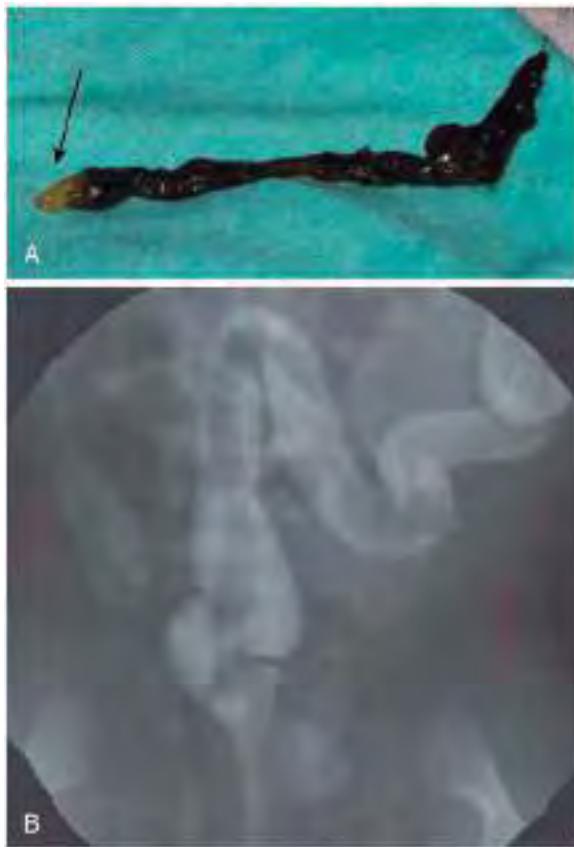
El **meconio** está compuesto por sales y ácidos biliares, así como por detritus desprendidos de la mucosa intestinal en el periodo intrauterino. Más del 90% de los nacidos a término y el 80% de los neonatos de peso muy bajo al nacer (PMBN) expulsan meconio en las primeras 24 horas de vida. Se debe pensar en una posible obstrucción intestinal en todo neonato que no haya expulsado el meconio en las primeras 24-36 horas.

#### TAPONES DE MECONIO

El **síndrome de tapones de meconio** es una obstrucción intestinal causada por tapones de meconio, por lo general en el colon distal, el recto y el conducto anal (fig. 123.1). Los tapones de meconio se deben a una cantidad desproporcionadamente baja de agua en la luz intestinal y son una causa infrecuente de obstrucción intestinal intrauterina y de peritonitis meconial no relacionada con la fibrosis quística (FQ). Los **tapones anorrectales** pueden originar también ulceraciones mucosas por erosión de la pared intestinal, con la subsiguiente perforación intestinal. Los **tapones de meconio** se asocian con el síndrome de hemicolon izquierdo hipoplásico en hijos de madres diabéticas, la FQ (40%), la enfermedad de Hirschsprung (40%), el consumo de opiáceos por la madre, el tratamiento de la preeclampsia con sulfato magnésico y la tocólisis. Hasta el 30% de los pacientes pueden presentar una resolución espontánea. El tratamiento inicial puede consistir en la administración de supositorios de glicerina o en una irrigación rectal con suero salino isotónico. Hasta en el 95% de los pacientes, un enema de Gastrografin (una solución radiopaca hidrosoluble e hiperosmolar de diatrizoato de meglumina, que contiene polisorbato 80 al 0,1% [Tween 80] con contraste yodado unido orgánicamente al 37%) será diagnóstico y terapéutico, porque induce la expulsión del tapón, en teoría porque la elevada osmolaridad (1.900 mOsm/l) de la solución arrastra líquido con rapidez hacia la luz intestinal y reblandece el material compactado. Como esta pérdida brusca de líquido hacia el intestino puede provocar un desplazamiento agudo de líquido con deshidratación y shock, conviene diluir el medio de contraste con una cantidad equivalente de agua y administrar líquidos intravenosos (i.v.) durante el procedimiento y en las horas posteriores, suficiente para mantener la normalidad de los signos vitales, la diuresis y los electrolíticos. Después de eliminar un tapón de meconio debe realizarse un seguimiento estrecho del niño y plantear la realización de pruebas diagnósticas para identificar una **enfermedad de Hirschsprung** (megacolon aganglionico congénito, v. cap. 358.4) y una FQ (v. cap. 432).

#### ÍLEO MECONIAL

El íleo meconial, o impactación del meconio condensado en el intestino delgado distal, supone hasta el 30% de los casos de obstrucción intestinal neonatal. Es frecuente en pacientes con FQ en quienes la ausencia de enzimas pancreáticas fetales inhibe los mecanismos digestivos y el



**Fig. 123.1** Tapón de meconio. **A**, Tapón de meconio evacuado tras un enema de contraste diagnóstico. Se observa la punta blanquecina característica (flecha). **B**, Imagen de un enema de contraste en un neonato a término con vómitos y distensión intestinal. Se observa el largo defecto de repleción característico del síndrome de tapón de meconio. La obstrucción se resolvió tras la evacuación del tapón, sin recidiva de los síntomas. (De Hernanz-Schulman M: *Congenital and neonatal disorders*. En Coley BD, editor: *Caffey's pediatric diagnostic imaging*, ed 12, Philadelphia, 2013, Elsevier, Fig 106-14.)

meconio adquiere una consistencia viscosa y mucilaginosa. El cuadro clínico corresponde a un neonato con obstrucción intestinal con o sin perforación. La distensión abdominal es prominente, y los vómitos, a menudo biliosos, se vuelven persistentes, aunque en ocasiones las heces meconiales condensadas se pueden expulsar poco después de nacer. El íleo meconial puede manifestarse ya en la etapa intrauterina, cuando el feto desarrolla una obstrucción intestinal aguda causante de un volvulo o perforación, ascitis peritoneal, peritonitis meconial y anasarca; si no se trata, el feto puede morir.

El íleo meconial se asocia fundamentalmente a mutaciones F508del, G542X, W1282X, R553X y G551D del regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Los pacientes con dos copias de la mutación F508del tienen un 25% de posibilidades de presentar íleo meconial. La mutación F508del junto a otra mutación de la FQ confiere un riesgo del 17%, mientras que otras dos mutaciones de la FQ confieren un riesgo de íleo meconial del 12%. Además, algunos genes modificadores genéticos no-CFTR influyen en el íleo meconial. En las familias que han tenido previamente un hijo con FQ complicada con íleo meconial, el riesgo en los hijos siguientes es del 39%, riesgo mayor que las tasas esperables con una herencia autosómica recesiva. En un estudio de gemelos, el 82% de los gemelos monocigóticos mostraban concordancia para íleo meconial, mientras que solo el 22% de los dicigóticos y el 24% de dos hermanos afectados mostraban concordancia. Un cribado neonatal positivo para FQ debería motivar que se realice una prueba del sudor cuando el neonato pese más de 2 kg y tenga al menos 36 semanas de edad gestacional corregida. Las pruebas genéticas confirmarán el diagnóstico de FQ (v. cap. 432).



**Fig. 123.2** Íleo meconial. Enterotomía del intestino proximal y características del meconio denso y adherente. Obsérvense las asas proximadas del intestino lleno de meconio y el diámetro progresivamente menor del intestino distal que da lugar a un microcolon. (Por cortesía del Dr. Wallace W. Neblett III, Nashville, Ten.)



**Fig. 123.3** Íleo meconial no complicado. **A**, Radiografía abdominal en un neonato de 3 días de vida con distensión abdominal y aspirados biliosos. Se observa la dilatación de varias asas del intestino. No se aprecian calcificaciones en la radiografía que sugieran un íleo meconial complicado. La sonda orogástrica situada cerca de la unión gástrica se avanzó después. **B**, Enema de contraste que muestra un microcolon, con múltiples tapones de meconio, compatible con el diagnóstico de íleo meconial. (De Hernanz-Schulman M: *Congenital and neonatal disorders*. En Coley BD, editor: *Caffey's pediatric diagnostic imaging*, ed 13, Philadelphia, 2019, Elsevier, Fig 102-36.)

El diagnóstico diferencial abarca otras causas de obstrucción intestinal como la seudoobstrucción intestinal y otras causas de insuficiencia pancreática (v. cap. 377). El diagnóstico prenatal se realiza con facilidad mediante ecografía, con la identificación de asas intestinales dilatadas o de una masa con distensión del intestino delgado proximal. Desde el punto de vista clínico se puede establecer el diagnóstico por los antecedentes de FQ en un hermano, con la palpación de masas pastosas o en forma de cordón en el intestino a través de la pared abdominal y por la imagen radiológica. Las radiografías simples muestran una obstrucción del intestino delgado. Puede que no se observen niveles hidroaéreos debido al meconio condensado.

A diferencia de la distensión generalmente uniforme de las asas por encima de una atresia, las asas pueden variar en anchura y no están uniformemente llenas de aire. En los puntos donde se concentra más meconio, el gas infiltrado puede crear un patrón granular con burbujas (figs. 123.2 y 123.3).

El tratamiento del íleo meconial simple es como el de los tapones meconiales, con enemas de Gastrografin de alta osmolaridad. Si fracasa este tratamiento o si se sospecha una posible perforación de la pared intestinal, se debe realizar una laparotomía y abrir el ileon por el punto donde el impacto meconial tiene mayor diámetro. Alrededor del 50% de los neonatos presenta atresia, estenosis o válvulas intestinales asociados que requieren tratamiento quirúrgico. El meconio condensado se elimina mediante la irrigación suave y paciente con una solución isotónica caliente de cloruro sódico o de N-acetilcisteína a través de una sonda que se pueda hacer avanzar entre la impactación y la pared intestinal. Algunos pacientes requerirán una resección intestinal con una enterostomía temporal en cañón de escopeta, seguida de irrigaciones seriadas y realimentación distal, o una anastomosis primaria en la operación inicial. La mayoría de los neonatos con íleo meconial sobrevive al periodo neonatal. Si el íleo meconial se asocia a FQ, el pronóstico a largo plazo depende de la gravedad de la enfermedad subyacente (v. cap. 432).

### PERITONITIS MECONIAL

La perforación intestinal puede producirse intraútero o poco después del nacimiento. Es frecuente que la perforación intestinal se cierre de forma natural con la salida de una cantidad relativamente pequeña de meconio a la cavidad peritoneal. Estas perforaciones suelen deberse a una complicación del íleo meconial en niños con FQ, aunque a veces aparecen tras un tapón meconial o una obstrucción intestinal intrauterina de otra etiología.

Los casos más graves pueden diagnosticarse mediante ecografía prenatal por la presencia de ascitis fetal, polihidramnios, dilatación intestinal, calcificaciones intraabdominales y anasarca fetal (fig. 123.4). En el otro extremo se sitúan los casos en los que se puede producir el cierre espontáneo de la perforación, y los pacientes están asintomáticos, excepto cuando el meconio se calcifica y se descubre después en radiografías. En otros casos, el cuadro

clínico puede estar dominado por los signos de obstrucción intestinal (como en el íleo meconial) con distensión abdominal, vómitos y ausencia de heces o con una peritonitis química que se manifiesta con sepsis. El tratamiento consiste fundamentalmente en la eliminación de la obstrucción intestinal y el drenaje de la cavidad peritoneal con una intervención quirúrgica a tiempo, que ha demostrado asociarse a una supervivencia elevada y a una evolución favorable incluso en la peritonitis meconial complicada.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 123.2 Enterocolitis necrotizante

Rebeccah L. Brown

La enterocolitis necrotizante (ECN) es la urgencia vital digestiva más frecuente en el periodo neonatal. Se caracteriza por diversos grados de necrosis de la mucosa o de la pared intestinal. Su causa se desconoce, pero lo más probable es que sea multifactorial. La incidencia de ECN es del 5-10% en los neonatos con un peso al nacer menor de 1.500 g, con una mortalidad del 20-30% y próxima al 50% en los que requieren cirugía. La incidencia y la mortalidad aumentan a medida que disminuyen el peso al nacer y la edad gestacional.

### ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

Muchos factores contribuyen a la aparición de datos anatopatológicos de la ECN, como la isquemia de la mucosa y la necrosis subsiguiente, la acumulación de gas en la submucosa de la pared intestinal (neumatisis intestinal) y la progresión de dicha necrosis hasta la perforación, la peritonitis, la sepsis y la muerte. El ileon distal y el colon proximal son los segmentos afectados con mayor frecuencia; en los casos mortales, la gangrena puede extenderse desde el estómago hasta el recto (ECN total). La patogenia de la ECN aún no se ha dilucidado por completo, pero se han implicado tres factores de riesgo principales: prematuridad, colonización bacteriana del intestino y lactancia artificial. La ECN se desarrolla sobre todo en neonatos prematuros con exposición al sustrato metabólico en el contexto de una inmunidad intestinal inmadura, disbiosis microbiana e isquemia de la mucosa. Se ha observado una predisposición genética



**Fig. 123.4** Íleo meconial complicado. **A**, Radiografía abdominal en una niña de 2 días de vida con distensión abdominal y aspirados biliosos que muestra la ausencia de gas intestinal en el abdomen derecho con una masa parcialmente calcificada que desplaza las asas dilatadas y llenas de aire del intestino hacia la izquierda. **B**, Imagen ecográfica que muestra la masa subhepática, parcialmente calcificada, con detritus internos y un nivel líquido-líquido. **C**, Imagen ecográfica adicional que muestra una porción de la pared quística (flechas) y múltiples asas hiperecoicas y anómalas de intestino. **D**, Radiografía abdominal de otro neonato de 1 día de vida que muestra una masa calcificada en el hipocondrio derecho. La ecografía mostró que era una colección loculada y compleja de meconio. **E**, Radiografía realizada unas horas después del mismo neonato de **D**, que muestra una perforación persistente con entrada de gas en la colección del hipocondrio derecho. (De Hernanz-Schulman M: Congenital and neonatal disorders. En Coley BD, editor: Caffey's pediatric diagnostic imaging, ed 13, Philadelphia, 2019, Elsevier, Fig 102-37.)

subyacente, con variantes en genes que regulan la inmunomodulación y la inflamación (p. ej., receptor tipo Toll-4, IL-6), la apoptosis y la reparación celular (p. ej., factor activador plaquetario), así como el estrés oxidativo (p. ej., factor de crecimiento endotelial vascular, arginina, óxido nítrico). El mayor factor de riesgo de ECN es la prematuridad. En raras ocasiones, la ECN aparece antes de la instauración de la alimentación enteral y es mucho menos frecuente en los neonatos alimentados con leche materna. Una alimentación enteral intensiva puede predisponer al desarrollo de ECN.

Aunque cerca del 90% de los casos de ECN aparece en lactantes prematuros, también puede aparecer en neonatos a término. La ECN en estos últimos suele ser una enfermedad secundaria que se detecta sobre todo en lactantes con antecedentes de asfixia al nacer, síndrome de Down, cardiopatía congénita, infecciones por rotavirus, gastosquisis y enfermedad de Hirschsprung.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los neonatos con ECN presentan signos y síntomas variados, y su comienzo puede ser tanto insidioso como repentino y catastrófico (tabla 123.1). Suele empezar durante las 2-3 primeras semanas de vida, pero puede hacerlo incluso a los 3 meses en los neonatos con PMBN. La edad de comienzo es inversamente proporcional a la edad gestacional. Las primeras manifestaciones de enfermedad latente pueden ser inespecíficas, como letargia y temperatura inestable, o relacionadas con la anatomía patológica gastrointestinal (GI), como distensión abdominal, intolerancia a la alimentación y heces sanguinolentas. Como los signos son inespecíficos, se puede sospechar una sepsis antes de una ECN. El cuadro clínico es amplio y oscila desde formas leves, únicamente con resultado positivo en la prueba de sangre en heces, hasta graves, con peritonitis y perforación intestinal, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, shock y muerte. Las alteraciones en las pruebas de laboratorio pueden consistir en neutropenia, anemia, trombocitopenia, coagulopatía y acidosis metabólica. La hipotensión y la insuficiencia respiratoria son frecuentes. La progresión puede ser rápida, pero es raro que la enfermedad pase de leve a grave tras las primeras 72 horas.

## DIAGNÓSTICO

Se debe mantener un índice de sospecha elevado al tratar a los neonatos prematuros de alto riesgo. Las radiografías simples de abdomen son cruciales para establecer el diagnóstico de ECN. La presencia de **neumatosis intestinal** (aire en la pared intestinal) confirma la sospecha clínica de ECN y es diagnóstica; el 50-75% de los pacientes presentan neumatosis al iniciar el tratamiento (fig. 123.5). La presencia de gas en la vena porta es un signo de gravedad y el **neumoperitoneo** refleja una perforación (figs. 123.6 y 123.7). La ecografía con evaluación del flujo mediante Doppler puede ser útil para

**Tabla 123.1** Signos y síntomas asociados a enterocolitis necrotizante

### GASTROINTESTINALES

- Distensión abdominal
- Dolor a la palpación abdominal
- Intolerancia a la alimentación
- Vaciamiento gástrico retrasado
- Vómitos
- Sangre en heces (oculta/macroscópica)
- Cambios en el patrón de las deposiciones/diarrea
- Masa abdominal
- Eritema en la pared abdominal

### SISTÉMICOS

- Letargo
- Apnea/dificultad respiratoria
- Inestabilidad térmica
- Aspecto de enfermedad
- Acidosis (metabólica y/o respiratoria)
- Inestabilidad de las glucemias
- Hipoperfusión/shock
- Coagulopatía intravascular diseminada
- Resultados positivos en los hemocultivos

De Kanto WP Jr, Hunter JE, Stoll BJ: Recognition and medical management of necrotizing enterocolitis, *Clin Perinatol* 21:335-346, 1994.

evaluar la presencia de líquido libre o de abscesos, así como el grosor parietal, el peristaltismo y la perfusión.

El diagnóstico diferencial de la ECN abarca determinadas infecciones (sistémicas o intestinales), la obstrucción GI, el vólvulo y la perforación intestinal aislada. La **perforación intestinal focal idiopática** puede producirse de forma espontánea o tras la administración precoz de indometacina y corticoides en el periodo posnatal. Estos pacientes desarrollan neumoperitoneo, pero suelen estar menos afectados que los que padecen ECN.

## TRATAMIENTO

Se recomienda una instauración rápida del tratamiento, tanto en los casos sospechosos como en los confirmados. No existe un tratamiento definitivo para la ECN establecida y, por tanto, consiste en medidas de soporte y en la prevención de nuevas lesiones mediante la interrupción de la alimentación,



**Fig. 123.5** Enterocolitis necrotizante (ECN). Radiografía de riñón-uréter-vejiga que muestra distensión abdominal, gas portal hepático (flecha) y el aspecto en burbujas de la neumatosis intestinal (punta de flecha; cuadrante inferior derecho). Los últimos dos signos se consideran patognomónicos de esta entidad.



**Fig. 123.7** Enterocolitis necrotizante (ECN). Radiografía simple de abdomen de un neonato con ECN perforada que muestra la presencia de neumoperitoneo. (De Tam PKH, Chung PHY, St Peter SD, et al: Advances in paediatric gastroenterology. Lancet 390:1072-1082, 2017, Fig 4.)



**Fig. 123.6** Perforación intestinal. Radiografía abdominal en decúbito de un paciente con ECN neonatal que demuestra la notable distensión y el neumoperitoneo masivo, como se evidencia por la presencia de aire libre bajo la pared abdominal anterior.

la descompresión nasogástrica y la administración de líquidos i.v. Se debe prestar especial atención al estado respiratorio, al perfil de la coagulación y al equilibrio ácido-básico y electrolítico. Una vez que se han sacado muestras de sangre para hemocultivo, se debe empezar inmediatamente la antibioterapia sistémica (con antibióticos de amplio espectro en función de los patrones de sensibilidad de los microorganismos gramnegativos, grampositivos y anaerobios en cada UCIN). Se deben retirar los catéteres umbilicales si los hubiere, pero se debe mantener un buen acceso i.v. La ventilación asistida debe instaurarse en caso de apnea o si la distensión produce hipoxia e hipercapnia. Es fundamental proceder a la estabilización del lactante con ECN con reposición del volumen intravascular con cristaloides o hemoderivados, soporte cardiovascular con líquidos e inotrópicos, o ambos, y mediante la corrección de las anomalías hematológicas, metabólicas y electrolíticas.

La evolución del paciente debe monitorizarse mediante valoraciones físicas frecuentes, radiografías secuenciales anteroposteriores del abdomen en decúbito lateral, o laterales, para detectar posibles perforaciones intestinales y mediante la determinación seriada del perfil hematológico, electrolítico y del equilibrio ácido-básico. Para contener una epidemia se deben

tomar medidas de aislamiento, usar batas y guantes, y agrupar a los niños de alto riesgo en salas separadas.

Al empezar con el tratamiento se debe consultar a un cirujano. La única indicación absoluta de cirugía es la evidencia de perforación en la radiografía de abdomen (neumoperitoneo), que está presente en menos de la mitad de los neonatos con perforación o necrosis en la exploración quirúrgica. El deterioro clínico progresivo a pesar de un tratamiento médico óptimo, una única asa intestinal fija en radiografías seriadas y el eritema de la pared abdominal son indicaciones relativas de una laparotomía exploradora. El momento óptimo para realizar la cirugía es cuando se ha desarrollado la necrosis intestinal, pero antes de que se produzcan la perforación y la peritonitis. Sin embargo, el abordaje quirúrgico óptimo sigue siendo motivo de controversia. Entre las opciones para el tratamiento quirúrgico, se incluyen el **drenaje peritoneal primario (DPP)** o la laparotomía exploradora con resección del intestino necrótico y habitualmente con la creación de un estoma. Dos ensayos aleatorizados realizados a mediados de la década de 2000 para comparar estas estrategias no demostraron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia, los resultados nutricionales o la duración de la hospitalización. Un análisis Cochrane que combinó los resultados de ambos ensayos concluyó que el DPP no tenía beneficios ni perjuicios significativos respecto a la laparotomía exploradora. Un tercer ensayo aleatorizado (Necrotizing Enterocolitis Surgery Trial, NCT01029353) ha comparado los dos métodos quirúrgicos y el criterio de valoración primario ha sido la muerte o los resultados del neurodesarrollo a los 18-22 meses de edad ajustada. Un gran estudio de cohortes multicéntrico de 8.935 pacientes demostró que la laparotomía era el tratamiento inicial en el 66% de los neonatos con PMBN con ECN quirúrgica, incluso en los de menos de 1.000 g. La mortalidad era de alrededor del 30% tanto en el grupo de laparotomía como en el de DPP convertido en laparotomía (el 46% del grupo de DPP al final requirió laparotomía). Se observó que el DPP es un factor de riesgo independiente de fallecimiento (mortalidad del 50%), probablemente por su uso preferente en los pacientes inestables y más enfermos; sin embargo, el 27% de los pacientes en quienes se realizó un DPP sobrevivieron sin cirugías adicionales. *El método quirúrgico depende de las preferencias del cirujano y del estado fisiológico del paciente.*

## PRONÓSTICO

Alrededor del 20-40% de los pacientes que tiene neumatosis intestinal en el momento del diagnóstico no responde al tratamiento médico, y un 20-50% de ellos fallece. Las complicaciones postoperatorias precozces consisten en infección y dehiscencia de la herida y problemas con el estoma (prolapso, necrosis). Alrededor de un 10% de los pacientes

tratados, médica o quirúrgicamente, desarrolla complicaciones tardías como **estenosis intestinal**. Después de la resección intestinal masiva, las complicaciones de la ECN postoperatoria abarcan el **síndrome del intestino corto** (malabsorción, retraso del crecimiento, malnutrición), complicaciones relacionadas con el empleo de catéteres venosos centrales (sepsis, trombosis) e ictericia colestásica. Los recién nacidos prematuros con ECN que requieren intervención quirúrgica tienen más riesgo de trastornos del crecimiento y del desarrollo neurológico.

## PREVENCIÓN

La estrategia preventiva más eficaz para la ECN es el uso de **lactancia materna**. Se ha documentado adecuadamente que los recién nacidos que solo se alimentan de leche materna tienen menos riesgo de ECN. Sin embargo, debido a que la leche materna no proporciona un soporte nutricional completo, su fortificación es esencial para los neonatos prematuros. En algunos estudios se ha sugerido que la «dieta con leche materna exclusiva» usando fortificadores humanos en lugar de bovinos puede reducir aún más el riesgo de ECN. A pesar de las preocupaciones por el riesgo de ECN con los regímenes de alimentación precoces e intensivos en los neonatos de PMBN, sigue sin conocerse cuál es el protocolo seguro. Aunque numerosos datos y metaanálisis respaldarían el uso de **probióticos** para evitar la ECN, no existe un consenso claro sobre cuáles son la formulación, el momento de administración o la duración del tratamiento más seguros y eficaces. También se han estudiado otras estrategias preventivas que han utilizado **prebióticos y simbióticos**, con resultados variables. Los inhibidores de la secreción ácida gástrica (antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones) o la antibioterapia empírica prolongada en el período neonatal precoz se han asociado a un mayor riesgo de ECN y deberían evitarse.

Debido a que la detección y el tratamiento precoces pueden evitar consecuencias tardías perjudiciales de la ECN, numerosas investigaciones se han centrado en la identificación de **biomarcadores** para el diagnóstico precoz de la ECN, como la proteína C-reactiva (CRP), la proteína de unión a ácidos grasos intestinales (I-FABP) en orina, la claudina-3 (una proteína de unión estrecha), la calprotectina fecal, la acilcarnitina, la IL-6, la IL-8 y el índice de características de la frecuencia cardíaca (CFC). La espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS) puede ser una modalidad diagnóstica predictiva prometedora para la ECN.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 123.3 Ictericia e hiperbilirrubinemia en el recién nacido

Erin E. Shaughnessy y Neera K. Goyal

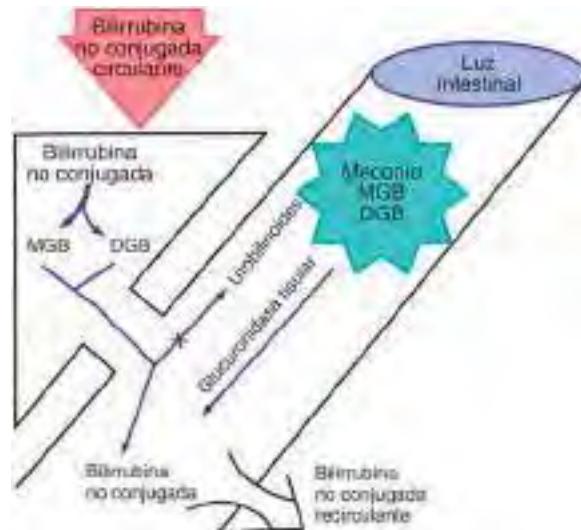
La **hiperbilirrubinemia** es un problema común de los neonatos, normalmente benigno. Alrededor del 60% de los niños nacidos a término y del 80% de los prematuros presenta **ictericia** durante la primera semana de vida. La coloración amarilla de la piel suele ser secundaria a la acumulación en la piel de pigmento bilirrubínico liposoluble, no conjugado y no polar. Esta bilirrubina no conjugada (denominada **indirecta** por la reacción de van den Bergh) es un producto final del catabolismo de la proteína del grupo hemo tras una serie de reacciones enzimáticas de la oxigenasa del grupo hemo, la biliverdina reductasa y agentes reductores no enzimáticos de las células del sistema reticuloendotelial. También puede deberse en parte al depósito de pigmento procedente de la bilirrubina conjugada, producto final de la bilirrubina indirecta no conjugada que se convierte en el éster glucurónico de bilirrubina (**bilirrubina directa**), hidrosoluble y polar, por la acción de la glucuronil transferasa del ácido uridil-difosfoglucurónico de los microsomas de los hepatocitos durante el proceso de conjugación. Aunque la bilirrubina puede desempeñar un papel fisiológico como antioxidante, los valores elevados de bilirrubina indirecta no conjugada son potencialmente neurotóxicos. Aunque la forma conjugada no es neurotóxica, la hiperbilirrubinemia directa refleja la existencia de un trastorno hepático o sistémico potencialmente grave.

## ETIOLOGÍA

Durante el período neonatal, el metabolismo de la bilirrubina del recién nacido se encuentra en una etapa de transición entre la *fase fetal*, en la que la placenta es la vía principal de eliminación de la bilirrubina no conjugada liposoluble, y la *fase adulta*, en la que la forma conjugada hidrosoluble es

excretada por los hepatocitos al sistema biliar y al aparato digestivo. La **hiperbilirrubinemia no conjugada** puede aparecer o aumentar por cualquier factor que: 1) aumente la cantidad de bilirrubina que tiene que metabolizarse el hígado (anemias hemolíticas, policitemia, hematomas o hemorragias internas, acortamiento de la vida de los hematíes por inmadurez o por transfusiones, aumento de la circulación enterohepática o infecciones); 2) altere o limite la actividad de la transferasa u otras enzimas relacionadas (déficit genético, hipoxia, infecciones, hipotiroidismo); 3) compita con la transferasa o la bloquee (fármacos y otras sustancias que necesitan conjugarse con el ácido glucurónico), o 4) provoque la ausencia de esa enzima o disminuya su cantidad, o reduzca la captación de bilirrubina por los hepatocitos (defectos genéticos, prematuridad). Los polimorfismos génicos en la isoenzima 1A1 de uridina difosfato glucuronosiltransferasa (*UGT1A1*) y el transportador 1B1 de aniones orgánicos (*SLCO1B1*), solos o combinados, influyen en la incidencia de hiperbilirrubinemia neonatal.

Los efectos tóxicos debidos al incremento de los valores séricos de bilirrubina indirecta aumentan con los factores que disminuyen la retención de la bilirrubina en la circulación (hipoproteinemia, desplazamiento de la bilirrubina de sus lugares de unión a la albúmina por fármacos competitivos como sulfisoxazol y moxalactam, acidosis, aumento de la concentración de ácidos grasos libres debido a hipoglucemia, ayuno o hipotermia). Los efectos neurotóxicos se relacionan directamente, no solo con la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y de las membranas de las células nerviosas a la bilirrubina, sino también con la susceptibilidad neuronal a la lesión, influida de modo negativo por la asfixia, la prematuridad, la hiperosmolalidad y las infecciones. Los valores séricos de bilirrubina disminuyen con la alimentación precoz y frecuente, mientras que la lactancia materna y la deshidratación los aumentan. El retraso de la expulsión de meconio, que contiene 1 mg de bilirrubina/dl, puede contribuir a la ictericia a través de la circulación enterohepática después de la desconjugación por la glucuronidasa intestinal (fig. 123.8). Algunos fármacos, como la oxitocina (en la madre), y productos químicos empleados en las salas de neonatología, como los detergentes fenólicos, también pueden producir hiperbilirrubinemia no conjugada.



**Fig. 123.8** Metabolismo de la bilirrubina en el período neonatal. El ritmo de producción de bilirrubina en el neonato es de 6-8 mg/kg/24 h (a diferencia del ritmo de los adultos que es de 3-4 mg/kg/24 h). La bilirrubina insoluble en agua se une a la albúmina. En la interfase entre el plasma y el hepatocito, una proteína transportadora de membrana del hígado (bilirrubinasa) transporta la bilirrubina hasta una proteína ligadora del citosol (ligandina o proteína Y, conocida en la actualidad como glutatión-S-transferasa), que evita el reflujo al plasma. La bilirrubina se transforma en monoglucurónido de bilirrubina (MGB). Los neonatos excretan más MGB que los adultos. En el feto, el MGB y el diglucurónido de bilirrubina (DGB) conjugados e insolubles en lípidos tienen que ser desconjugados por las β-glucuronidasas tisulares para facilitar el paso placentario de la bilirrubina no conjugada liposoluble a través de las membranas placentarias lipídicas. Tras el nacimiento, las glucuronidasas intestinales o las presentes en la leche contribuyen a la recirculación enterohepática de bilirrubina y posiblemente al desarrollo de hiperbilirrubinemia.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En función de la etiología, la ictericia puede aparecer al nacer o en cualquier momento del periodo neonatal. Mientras que la ictericia debida al depósito de bilirrubina indirecta en la piel tiende a tener un color amarillo brillante o naranja, la de tipo obstructivo (bilirrubina directa) tiene un tono verdoso o amarillento turbio. La ictericia suele tener una progresión cefalocaudal: comienza en la cara y, a medida que aumentan las concentraciones séricas, avanza hacia el abdomen y después hacia los pies. La presión dérmica puede mostrar la progresión anatómica de la ictericia (cara, alrededor de 5 mg/dl, abdomen, 15 mg/dl, plantas de los pies, 20 mg/dl), pero la exploración física no permite estimar con fiabilidad los valores séricos. Las técnicas no invasivas para la medición transcutánea de bilirrubina se correlacionan con los valores séricos, por lo que se pueden usar como métodos de  *cribado* en neonatos, pero la determinación de la bilirrubinemia está indicada en los pacientes que presenten niveles transcutáneos elevados para la edad, ictericia progresiva o riesgo de hemólisis o sepsis. Los neonatos con hiperbilirrubinemia grave pueden presentar letargo y mala alimentación y, sin tratamiento, pueden evolucionar a encefalopatía bilirrubínica aguda (kernicterus) (v. cap. 123.4).

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La distinción entre ictericia *fisiológica* y *patológica* se relaciona con el momento, el ritmo de incremento y la magnitud de la hiperbilirrubinemia, porque algunas de las causas de ictericia fisiológica (p. ej., masa eritrocitaria grande, disminución de la capacidad de conjugación de la bilirrubina, aumento de la circulación enterohepática) también pueden causar ictericia patológica. La evaluación debe determinarse en función de los factores de riesgo, las características clínicas y la gravedad de la hiperbilirrubinemia (tablas 123.2 a 123.4). La ictericia presente al nacer o que aparece durante las primeras 24 horas de vida debería considerarse *patológica* y requiere una atención inmediata. El diagnóstico diferencial debería incluir la eritroblastosis fetal,

**Tabla 123.2** Factores de riesgo para el desarrollo de hiperbilirrubinemia grave\*

### FACTORES DE RIESGO PRINCIPALES

Valor de BST o BTc antes del alta en la zona de alto riesgo (v. fig. 123.10)

Ictericia visible en el primer día de vida

Incompatibilidad de grupo sanguíneo con prueba de anticuerpo directo positiva, otras enfermedades hemolíticas conocidas (déficit de G6PD), aumento de la concentración teleespílatoria de CO 35-36 semanas de edad gestacional

Hermano mayor que recibió fototerapia

Cefalohematoma o hematomas importantes

Lactancia materna exclusiva, sobre todo si la lactancia no va bien y hay una pérdida excesiva de peso

Raza de Asia oriental†

### FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS

Valor de BST o BTc antes del alta en la parte alta de la zona de riesgo intermedio

37-38 semanas de edad gestacional

Ictericia visible antes del alta

Hermano mayor con ictericia

Recién nacido macrosómico, hijo de madre diabética

Edad materna ≥ 25 años

Sexo masculino

### RIESGO DISMINUIDO‡

Valor de BST o BTc antes del alta en la zona de riesgo bajo (v. fig. 123.10)

≥41 semanas de edad gestacional

Alimentación exclusiva con biberón

Raza negra

Alta del hospital después de 72 horas

\*En neonatos ≥35 semanas de gestación; factores en orden aproximado de importancia.

†La raza se define según la descripción de la madre.

‡Estos factores se asocian con un riesgo menor de ictericia significativa, enumerados por orden de importancia decreciente.

BTC, bilirrubina transcutánea; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; TSB, bilirrubina sérica total.

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

una hemorragia interna, la sepsis o las infecciones congénitas, como sífilis, citomegalovirus (CMV), rubéola o toxoplasmosis. Se debe sospechar un cuadro de hemólisis si hay un aumento rápido de la bilirrubina sérica (>0,5 mg/dl/h), anemia, palidez, reticulocitosis, hepatoesplenomegalia y antecedentes familiares. Los niños que han recibido transfusiones intrauterinas por eritroblastosis fetal tienen una ictericia con una proporción anormalmente elevada de bilirrubina directa. La ictericia que aparece en el segundo o tercer día de vida suele ser *fisiológica*, aunque puede indicar una anomalía más grave. La ictericia no hemolítica familiar (*síndrome de Crigler-Najjar*) y la ictericia de la lactancia materna de comienzo precoz también aparecen por primera vez en el segundo o tercer día. Cuando la ictericia aparece después del tercer día y durante la primera semana, se debe sospechar una posible septicemia o infección urinaria; también puede deberse a otras infecciones, sobre todo sífilis, toxoplasmosis, CMV o enterovirus. La ictericia secundaria a equimosis o extravasación sanguínea importantes puede aparecer durante el primer día o más tarde, sobre todo en los prematuros. La policitemia también puede originar ictericia precoz.

El diagnóstico diferencial para la ictericia detectada *después* de la primera semana de vida es amplio y abarca la ictericia por leche materna, la septicemia, la atresia o escasez congénita de los conductos biliares, la hepatitis, la FQ, la galactosemia, el hipotiroidismo y la anemia hemolítica congénita relacionada con la morfología de los eritrocitos y los déficits enzimáticos (fig. 123.9). En el diagnóstico diferencial para la ictericia prolongada durante el primer mes de vida están la colestasis relacionada con hiperálimentación, la hepatitis, la enfermedad de inclusiones citomegálicas, la sífilis, la toxoplasmosis, la ictericia no hemolítica familiar, la atresia biliar congénita, la galactosemia o el síndrome de bilis espesa tras una enfermedad hemolítica del recién nacido. De forma excepcional, la ictericia fisiológica puede prolongarse durante varias semanas, como en los niños hipotiroides o con estenosis pilórica.

Con independencia de la edad de gestación o del momento de aparición de la ictericia, los pacientes con una hiperbilirrubinemia *significativa* y aquellos con síntomas o signos requieren una evaluación diagnóstica completa que incluya determinación de la bilirrubina directa e indirecta, hemoglobina, recuento de reticulocitos, grupo sanguíneo, prueba de Coombs y frotis de sangre periférica. La hiperbilirrubinemia indirecta, la reticulocitosis y los indicios de destrucción eritrocitaria en el frotis sanguíneo sugieren hemólisis (v. tabla 123.3). Si no existe incompatibilidad de grupos sanguíneos, hay que pensar en una hemólisis de tipo no inmunitario. Si el recuento de reticuloci-

**Tabla 123.3** Evaluación del neonato con ictericia significativa

CUADRO	POSIBLES DIAGNÓSTICOS	PRUEBAS DE LABORATORIO INICIALES
Ictericia el día 1	Hemólisis++ TORCH/sepsis Síndromes de insuficiencia hepática* Hemorragia interna	HC, frotis Bilirrubina total y directa Grupo sanguíneo y prueba de Coombs
Ictericia que requiere fototerapia	Hemólisis++ TORCH/sepsis	Como el cuadro previo
Hiperbilirrubinemia directa/conjugada	TORCH/sepsis Atresia biliar Otras causas de colestasis+ Síndromes de insuficiencia hepática*	Enzimas hepáticas, INR, comprobar el cribado neonatal de enfermedades metabólicas, glucemia, amoniaco y lactato sanguíneos, urocultivos y hemocultivos, PCR del CMV y del VHS

\*Véase el capítulo 383.

+La hemólisis puede ser inmunitaria o no inmunitaria (membrana del eritrocito o defectos enzimáticos).

CMV, citomegalovirus; HC, hemograma completo; INR, índice normalizado internacional; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; TORCH, toxoplasmosis, otros, rubéola, CMV, herpes; VHS, virus herpes simple.

\*Síndromes de insuficiencia hepática: VHS, CMV, enfermedad hepática aloplasmática congénital, enfermedad hepática mitocondrial, síndrome hemofagocítico familiar.

Tabla 123.4

Características diagnósticas de diferentes tipos de ictericia neonatal

DIAGNÓSTICO	NATURALEZA DE LA REACCIÓN DE VAN DEN BERGH	ICTERICIA		CONCENTRACIÓN MÁXIMA DE BILIRRUBINA		VELOCIDAD DE ACUMULACIÓN DE BILIRRUBINA (mg/dl/día)	OBSERVACIONES
		Aparece	Desaparece	mg/dl	Edad en días		
«Ictericia fisiológica»							Normalmente se relaciona con el grado de madurez
A término	Indirecta	2-3 días	4-5 días	10-12	2-3	<5	
Prematuro	Indirecta	3-4 días	7-9 días	15	6-8	<5	
Hiperbilirrubinemia secundaria a factores metabólicos							Factores metabólicos: hipoxia, dificultad respiratoria, déficit de carbohidratos
A término	Indirecta	2-3 días	Variable	>12	1. <sup>a</sup> semana	<5	Influencia hormonal: cretinismo, síndrome de Gilbert
Prematuro	Indirecta	3-4 días	Variable	>15	1. <sup>a</sup> semana	<5	Factores genéticos: síndrome de Crigler-Najjar, síndrome de Gilbert Fármacos: vitamina K, novobiocina
Cuadros hemolíticos y hematoma	Indirecta	Puede aparecer en las primeras 24 h	Variable	Ilimitada	Variable	Normalmente >5	Eritroblastosis: Rh, ABO, Kell Cuadros hemolíticos congénitos: esferocíticos, no esferocíticos, picnocirosis infantil Fármacos: vitamina K Hemorragia encapsulada, hematoma
Factores hemolíticos y hepatotóxicos mixtos	Indirecta y directa	Puede aparecer en las primeras 24 h	Variable	Ilimitada	Variable	Normalmente >5	Infecciones: sepsis bacteriana, pielonefritis, hepatitis, toxoplasmosis, enfermedad de inclusión citomegálica, rubéola, sifilis Fármacos: vitamina K
Lesión hepatocelular	Indirecta y directa	Habitualmente 2-3 días; puede aparecer en la 2. <sup>a</sup> semana	Variable	Ilimitada	Variable	Variable, puede ser >5	Atresia biliar; escasez de conductos biliares, colestasis familiar, galactosemia; hepatitis e infección

De Brown AK: Neonatal jaundice, *Pediatr Clin North Am* 9:575-603, 1962.

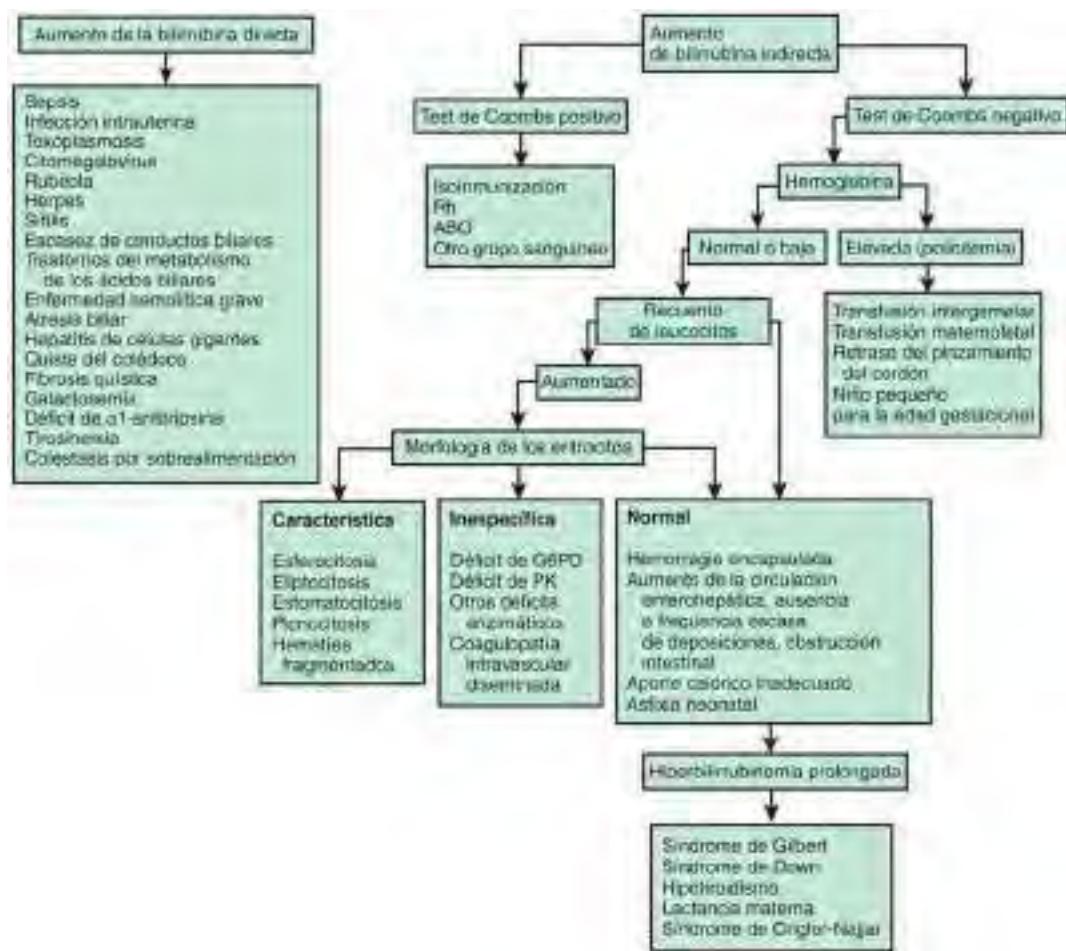
tos, la prueba de Coombs y la bilirrubina directa son normales puede tratarse de una hiperbilirrubinemia indirecta fisiológica o patológica (v. fig. 123.9). Si la hiperbilirrubinemia es de tipo directo, las posibilidades diagnósticas son hepatitis, anomalías congénitas de vías biliares (atresia, insuficiencia, enfermedad de Byler), colestasis, errores congénitos del metabolismo, FQ, hemosiderosis congénita y sepsis.

### ICTERICIA FISIOLÓGICA (ICTERICIA NEONATAL)

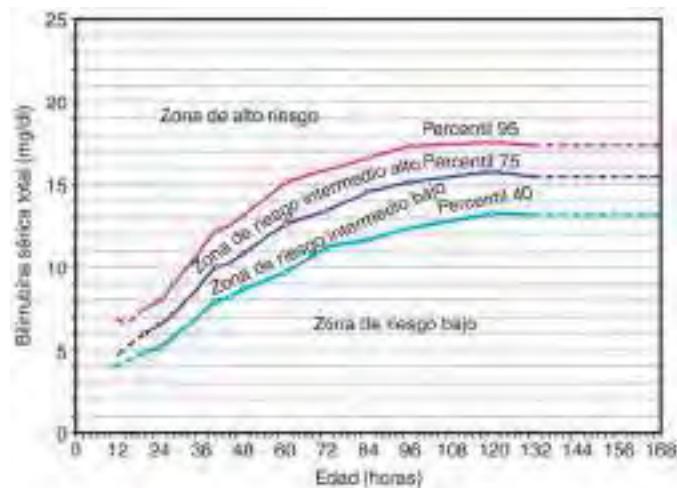
En circunstancias normales, la concentración de bilirrubina indirecta en la sangre del cordón umbilical es de 1-3 mg/dl y aumenta a un ritmo inferior a 5 mg/dl/24 h; por tanto, la ictericia empieza a ser visible al segundo o tercer día, con un máximo de 5-6 mg/dl entre el segundo y el cuarto día, y luego empieza a disminuir por debajo de 2 mg/dl entre el quinto y el séptimo día de vida. La ictericia asociada a estos cambios se denomina *fisiológica* y parece deberse al aumento de la producción de bilirrubina por la destrucción de los hematíes fetales y a la limitación transitoria de su conjugación en el hígado neonatal inmaduro.

En conjunto, el 6-7% de los niños nacidos a término presenta una concentración de bilirrubina indirecta mayor de 13 mg/dl, y, en menos del 3%, los valores sobrepasan los 15 mg/dl. Los factores de riesgo para la hiperbilirrubinemia indirecta son la edad materna, la raza (chinos, japoneses, coreanos e indios norteamericanos), la diabetes materna, la prematuridad, algunos fármacos (vitamina K<sub>3</sub>, novobiocina), la altitud, la policitemia, el sexo masculino, la trisomía 21, los hematomas cutáneos, la extravasación

sanguínea (cefalohematoma), la inducción del parto con oxitocina, la lactancia materna, la pérdida de peso (deshidratación o privación calórica), la demora en la defecación y los antecedentes de ictericia fisiológica en familiares o hermanos (v. tabla 123.2). En los niños que no presentan estos factores, la concentración de bilirrubina indirecta no suele sobrepasar los 12 mg/dl, mientras que los que presentan varios factores de riesgo son más propensos a tener concentraciones de bilirrubina más altas. La combinación de lactancia materna, actividad de la glucuronosil transferasa variante (1A1) y alteraciones del gen transportador 2 de aniones orgánicos aumenta el riesgo de hiperbilirrubinemia. Las concentraciones de bilirrubina con una *especificidad horaria* en las primeras 24-72 horas de vida pueden ayudar a predecir qué niños corren mayor riesgo de ictericia fisiológica exagerada (fig. 123.10). Las determinaciones transcutáneas de bilirrubina guardan una relación lineal con las concentraciones séricas y pueden usarse para el cribado. Los valores de bilirrubina indirecta de los recién nacidos a término descienden hasta aproximarse a los de los adultos (1 mg/dl) a los 10-14 días de vida. La hiperbilirrubinemia indirecta prolongada durante más de 2 semanas debe hacer sospechar la posibilidad de hemólisis, déficit hereditario de glucuronil transferasa, ictericia por leche materna, hipotiroidismo u obstrucción intestinal. La ictericia que se asocia a estenosis pilórica puede deberse a la privación calórica, a un déficit de UDP-glucuronil transferasa hepática o a un aumento de la circulación enterohepática de la bilirrubina inducida por el íleo. En los prematuros, el aumento de la bilirrubina sérica suele ser igual o algo más lento que en los neonatos a término, pero dura



**Fig. 123.9** Algoritmo para el diagnóstico de ictericia neonatal. G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; PK, piruvato cinasa. (De Oski FA: Differential diagnosis of jaundice. En Taeusch HW, Ballard RA, Avery MA, editors: Schaffer and Avery's diseases of the newborn, ed 6, Philadelphia, 1991, Saunders.)



**Fig. 123.10** Riesgo de los neonatos sanos nacidos a término o casi a término según los valores de bilirrubina sérica específicos de cada hora. La zona de alto riesgo está señalada por la línea del percentil 95. La zona de riesgo intermedio se subdivide en zonas de riesgo mayor y menor por la línea del percentil 75. La zona de bajo riesgo se define de manera particular y estadística por la línea del percentil 40. (De Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM: Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns, Pediatrics 103:6-14, 1999.)

más. Los valores máximos de 8-12 mg/dl no suelen alcanzarse hasta el día del cuarto al séptimo y es raro observar la ictericia después del décimo día, que se corresponde con la maduración de los mecanismos del metabolismo y la excreción de la bilirrubina.

El diagnóstico de ictericia fisiológica, tanto en los nacidos a término como en los prematuros, solo se puede establecer cuando se han descartado otras causas conocidas de ictericia en función de los antecedentes, los signos clínicos y los datos de laboratorio (v. tabla 123.4). En general, se debe buscar la causa de la ictericia cuando: 1) aparece durante las primeras 24-36 horas de vida; 2) la bilirrubina sérica aumenta a un ritmo superior a 5 mg/dl/24 h; 3) la bilirrubina sérica supere los 12 mg/dl en los nacidos a término (sobre todo cuando no existen factores de riesgo) o los 10-14 mg/dl en los prematuros; 4) la ictericia persista después de 10-14 días, o 5) la bilirrubina directa sea superior a 2 mg/dl en cualquier momento. Otros factores que sugieren una causa patológica de la ictericia son los antecedentes familiares de enfermedades hemolíticas, palidez, hepatomegalia, esplenomegalia, fracaso de la fototerapia para disminuir la bilirrubina, vómitos, letargia, rechazo a la toma, pérdida excesiva de peso, apnea, bradicardia, anomalías en las constantes vitales (como hipotermia), heces acólicas, orina oscura con positividad para la bilirrubina, trastornos hemorrágicos y signos de encefalopatía bilirrubínica (v. cap. 123.4).

### HIPERBILIRRUBINEMIA PATOLÓGICA

La ictericia y su hiperbilirrubinemia subyacente se definen como patológicas cuando su momento de aparición, su duración o el patrón no se corresponden con lo observado en la ictericia fisiológica, o si la evolución es similar a la de esta última pero existen otras razones que sugieren que el neonato presenta un riesgo especial de neurotoxicidad. Puede que resulte difícil determinar con exactitud la etiología de un aumento anormal de la bilirrubina no conjugada, pero muchos de estos niños presentan otros factores de riesgo como raza oriental, prematuridad, lactancia materna o pérdida de peso. Con frecuencia se utilizan los términos *ictericia fisiológica exagerada* e *hiperbilirrubinemia del recién nacido* en aquellos niños en los que

el principal problema parece ser el déficit o la inactividad de la glucuroni transferasa de bilirrubina (**síndrome de Gilbert**), en vez de una sobrecarga de bilirrubina para su excreción (v. tabla 123.2). La combinación de déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) y una mutación de la región promotora de la UDP-glucuroni transferasa 1 provoca una hiperbilirrubinemia indirecta sin signos de hemólisis. La hiperbilirrubinemia no fisiológica también puede deberse a mutaciones en el gen de la UDP-glucuroni transferasa de bilirrubina.

El mayor riesgo de la hiperbilirrubinemia indirecta es la aparición de disfunción neurológica inducida por la bilirrubina, que se produce de forma característica con valores altos de bilirrubina indirecta (v. cap. 123.4). El desarrollo de encefalopatía bilirrubínica (*kernicterus*) depende del valor de la bilirrubina indirecta, de la duración de la exposición a estos valores elevados, de la causa de la ictericia y del bienestar del neonato. La lesión neurológica, incluida la encefalopatía bilirrubínica, puede aparecer con valores más bajos de bilirrubina en los prematuros y en presencia de asfixia, hemorragia intraventricular, hemólisis o fármacos que desplazan la bilirrubina de la albúmina. No se sabe con seguridad el valor sérico exacto de bilirrubina indirecta perjudicial para los recién nacidos con PMBN.

### ICTERIA ASOCIADA A LA LACTANCIA MATERNA

Alrededor del 2% de los niños nacidos a término alimentados al pecho presenta aumentos significativos de los niveles de bilirrubina no conjugada (**ictericia por leche materna**) después del séptimo día de vida, y alcanza concentraciones máximas de hasta 10-30 mg/dl durante la segunda o tercera semana. Si se continúa con la lactancia materna, la bilirrubina desciende de forma gradual, pero puede persistir durante 3-10 semanas con valores más bajos. Si se interrumpe la lactancia, la bilirrubinemia desciende rápidamente y suele alcanzar los valores normales al cabo de unos días. Con la reanudación de la lactancia materna, los valores de bilirrubina rara vez vuelven a los valores altos previos. La fototerapia puede resultar beneficiosa (v. 123.4). Aunque es infrecuente, la encefalopatía bilirrubínica puede aparecer en pacientes con ictericia por lactancia materna. Se desconoce la causa exacta de la ictericia por lactancia materna, aunque se ha implicado a la  $\beta$ -glucuronidasa responsable de la desconjugación de la bilirrubina y el aumento de la circulación enterohepática y otros factores de la leche materna que podrían interferir con la conjugación de la bilirrubina (p. ej., pregnandiol, ácidos grasos libres).

La ictericia tardía asociada con la lactancia materna se debería distinguir de una hiperbilirrubinemia no conjugada, marcada, *de comienzo precoz* denominada **ictericia por lactancia materna**, que se produce en la primera semana tras el nacimiento en los neonatos alimentados al pecho, que suelen presentar valores mayores de bilirrubina que los alimentados con biberón (fig. 123.11). Una ingesta menor de leche antes de que se establezca la producción de leche materna puede causar deshidratación, que hemoconcentra la bilirrubina, además de disminuir los movimientos intestinales, lo que a su vez incrementa la circulación enterohepática de la bilirrubina. Los valores de bilirrubina aumentan si se administran suplementos de agua glucosada a los niños alimentados al pecho, en parte por la reducción de la ingestión de leche materna, que tiene una mayor densidad calórica, por lo que *no* están indicados. Se puede disminuir la incidencia de la ictericia precoz por lactancia materna si se aumenta la frecuencia de las tomas (más de 10 cada

24 horas), la estancia de la madre y el neonato en una habitación compartida con tomas nocturnas y el apoyo continuo de la lactancia. Además, los suplementos con fórmula o con leche materna extraída son más convenientes si la ingesta parece no ser la adecuada, si la pérdida de peso es excesiva o si el lactante tiene un aspecto deshidratado.

### COLESTASIS NEONATAL

Véase el capítulo 383.1.

### ATRESIA CONGÉNITA DE LOS CONDUCTOS BILIARES

Véase el capítulo 383.1.

La ictericia que persiste más de 2 semanas o se asocia a heces acólicas y orina oscura sugiere atresia biliar. Debe realizarse una evaluación diagnóstica inmediata a todos estos neonatos, incluida una determinación de la bilirrubina directa.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

### 123.4 Encefalopatía bilirrubínica (*kernicterus*)

Erin E. Shaughnessy y Neera K. Goyal

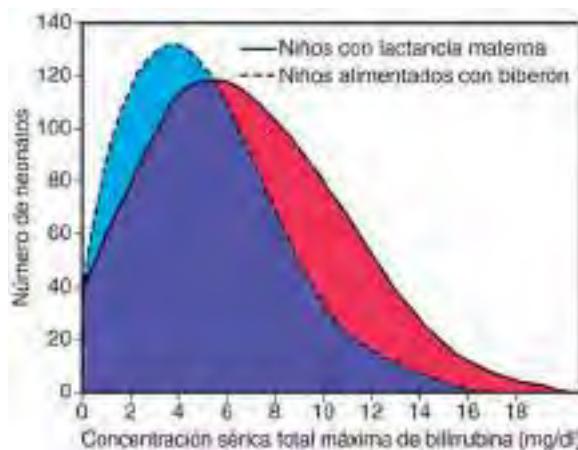
La **encefalopatía bilirrubínica**, o *kernicterus*, es un síndrome neurológico debido al depósito de bilirrubina no conjugada (indirecta) en los ganglios basales y en los núcleos del tronco del encéfalo. La patogenia es multifactorial y supone una interacción entre los valores de bilirrubina no conjugada, la unión a la albúmina y los valores de bilirrubina libre, el paso a través de la barrera hematoencefálica (BHE) y la susceptibilidad neuronal a la lesión. También contribuyen la rotura de la BHE por enfermedad, asfixia u otros factores, y los cambios de la permeabilidad de la BHE asociados a la maduración.

La concentración sanguínea exacta a partir de la cual la bilirrubina indirecta o libre tiene efectos tóxicos para un determinado niño es impredecible. Sin embargo, en una serie amplia, la encefalopatía bilirrubínica solo aparecía en lactantes con una bilirrubina > 20 mg/dl, de los que el 90% eran neonatos previamente sanos a término y casi a término, alimentados sobre todo con lactancia materna. También se desconoce el tiempo de exposición a valores de bilirrubina altos necesario para producir efectos tóxicos; cuanto más inmaduro es el neonato, más susceptible es de desarrollar encefalopatía bilirrubínica. En el capítulo 123.3 se comentan los factores que facilitan el paso de bilirrubina a través de la BHE y al interior de las células cerebrales.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y los síntomas de la encefalopatía bilirrubínica suelen aparecer a los 2-5 días de vida en los niños a término y a los 7 días como muy tarde en los prematuros, pero la hiperbilirrubinemia puede causar encefalopatía en cualquier momento del periodo neonatal. Las manifestaciones iniciales pueden ser sutiles y confundirse con las de la sepsis, la asfixia, la hipoglucemía, la hemorragia intracranal y otras enfermedades sistémicas agudas del neonato. Los niños suelen manifestar al principio letargo, rechazo del alimento y pérdida del reflejo de Moro. Despues, el neonato puede dar impresión de gravedad y abatimiento, con disminución de los reflejos tendinosos y dificultad respiratoria. Esto puede ir seguido de opistotónos, abombamiento de las fontanelas, contracturas faciales y de las extremidades y llanto agudo. En estados avanzados presentan espasmos y convulsiones, y adoptan una postura con los brazos extendidos y rígidos, en rotación interna, y con los puños cerrados (tabla 123.5). En esta fase tardía no suele haber rigidez.

Muchos de los niños que progresan hasta presentar estos graves signos neurológicos fallecen; los supervivientes suelen estar muy afectados, pero puede parecer que se recuperan y durante 2 o 3 meses presentan pocas anomalías. Despues, durante el primer año de vida, suelen reaparecer el opistotónos, la rigidez muscular, los movimientos irregulares y las convulsiones. Durante el segundo año disminuyen el opistotónos y las convulsiones, pero los movimientos irregulares e involuntarios, la rigidez muscular o, en algunos casos, la hipotonía aumentan de forma paulatina. Hacia el tercer año de vida se suele manifestar el síndrome neurológico completo: coreoatetosis bilateral con espasmos musculares involuntarios, signos extrapiramidales, convulsiones, retraso mental, disartria, hipoacusia para sonidos de alta frecuencia, estrabismo y defectos en los movimientos oculares hacia arriba. Algunos niños presentan síntomas piramidales, hipotonía y ataxia. En los casos con afectación leve, el síndrome se caracteriza por incoordinación neuromuscular leve o moderada, hipoacusia parcial o «disfunción cerebral



**Fig. 123.11** Distribución de los valores máximos de bilirrubina durante la primera semana de vida en los lactantes de raza blanca de más de 2.500 g alimentados con lactancia materna o artificial. (De Maisels MJ, Gifford K: Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding, Pediatrics 78:837-843, 1986.)

**Tabla 123.5** Características clínicas de la encefalopatía hiperbilirrubínica (kernicterus)

#### FORMA AGUDA

Fase 1 (primeras 24-48 horas): succión deficiente, estupor, hipotonía, convulsiones  
 Fase 2 (mediados de la primera semana): hipertonia de los músculos extensores, opistótonos, retrocolis (torticolis con la cabeza hacia atrás), fiebre  
 Fase 3 (después de la primera semana): hipertonia

#### FORMA CRÓNICA

Primer año: hipotonía, reflejos tendinosos profundos exaltados, reflejos tónicos cervicales obligatorios, retraso en la adquisición de las habilidades motoras  
 Tras el primer año: trastornos del movimiento (coreoatetosis, balismo, temblor), mirada hacia arriba, hipoacusia neurosensorial

De Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK: Neonatal hyperbilirubinemia, *N Engl J Med* 344:581-590, 2001.

mínima», que aparece de forma aislada o en combinación; estos problemas pueden pasar inadvertidos hasta que el niño va al colegio (v. tabla 123.5).

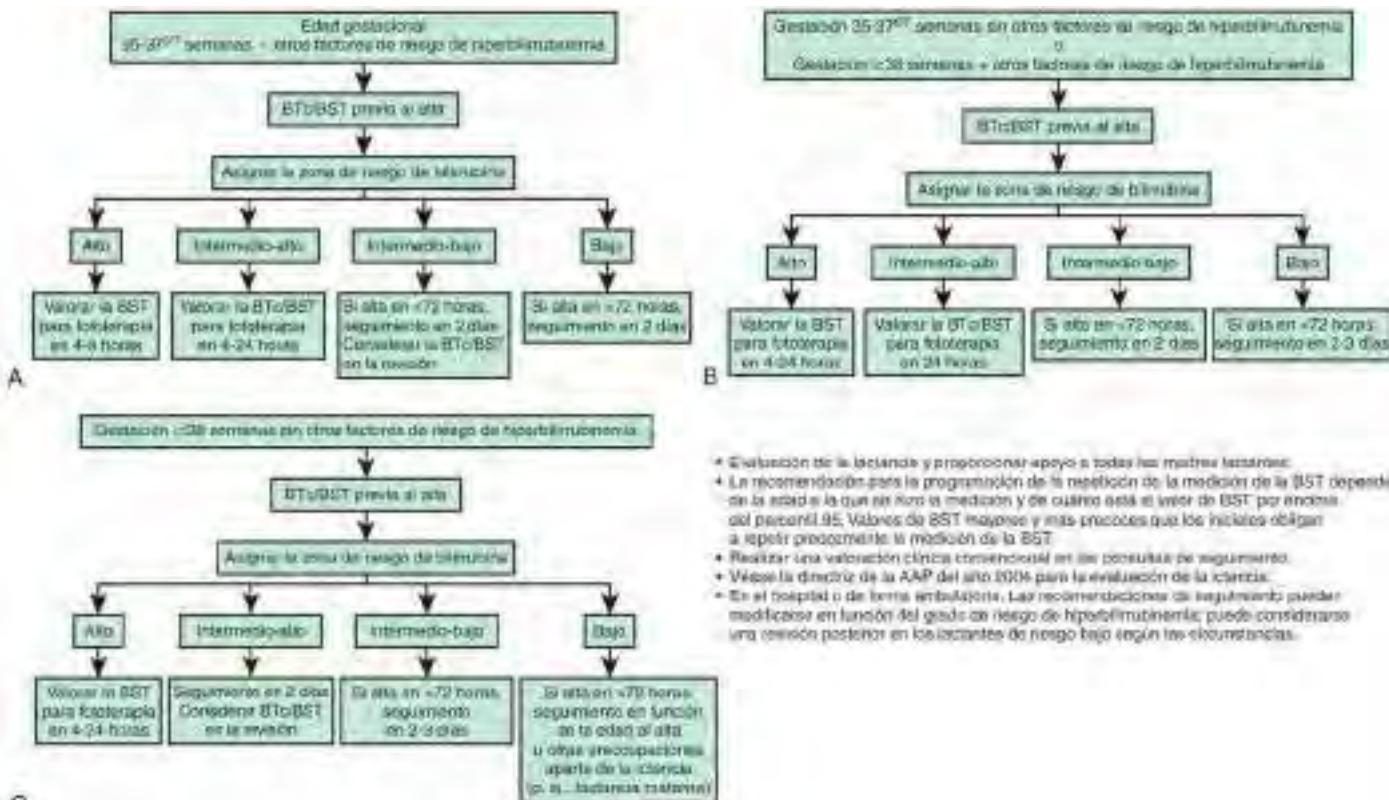
#### INCIDENCIA Y PRONÓSTICO

Si se usan criterios anatomo-patológicos, un tercio de los niños (con independencia de la edad gestacional) con enfermedad hemolítica no tratada y concentraciones de bilirrubina por encima de 25-30 mg/dl desarrollará encefalopatía bilirrubínica. En las autopsias, la incidencia de encefalopatía bilirrubínica en los prematuros con hiperbilirrubinemia es del 2-16% y se relaciona con los factores de riesgo comentados en el capítulo 123.3. No hay datos fiables sobre la frecuencia del síndrome clínico, ya que sus manifestaciones son muy variables. Los signos neurológicos manifiestos conllevan un pronóstico sombrío: más del 75% de estos niños muere, y el 80% de los supervivientes afectados presenta coreoatetosis bilateral con espasmos musculares involuntarios. Son frecuentes el retraso del desarrollo, la hipoacusia y la tetraplejía espástica.

#### PREVENCIÓN

Aunque se pensaba que la encefalopatía bilirrubínica era una enfermedad del pasado, se han descrito algunos casos de efectos neurotóxicos de la bilirrubina en niños nacidos a término y próximos a término dados de alta como sanos. Para que la prevención sea eficaz es necesaria una vigilancia continua y un enfoque sistémico y práctico para distinguir los neonatos con ictericia neonatal benigna de aquellos con ictericia con una evolución menos predecible y potencialmente dañina. Los expertos recomiendan un cribado universal de la hiperbilirrubinemia antes del alta y la evaluación de los factores de riesgo clínicos de ictericia grave y de disfunción neurológica inducida por bilirrubina. Se recomienda la medición de la bilirrubina sérica total o la medición transcutánea de la bilirrubina (de forma indistinta) como cribado inicial, aunque los instrumentos transcutáneos pueden ser menos precisos con concentraciones mayores de bilirrubina ( $> 15 \text{ mg/dl}$ ) o en los neonatos con piel más pigmentada. Si se documentan concentraciones transcutáneas a partir de  $15 \text{ mg/dl}$  o con un aumento rápido, se recomienda la confirmación con una determinación de la bilirrubina total. Los valores séricos también deberían medirse después de que los neonatos comiencen la fototerapia, porque la medición transcutánea puede subestimar falsamente la bilirrubina total en este contexto.

Los protocolos que utilizan el nomograma de bilirrubina específico por horas (v. fig. 123.10), la exploración física y los factores clínicos de riesgo han tenido éxito a la hora de identificar pacientes con riesgo de hiperbilirrubinemia y que son candidatos para un tratamiento individualizado. Las causas de encefalopatía bilirrubínica potencialmente evitables son: 1) alta precoz ( $< 48$  horas) sin seguimiento temprano (en las 48 horas siguientes al alta); este problema es sobre todo importante en los neonatos nacidos próximos a término (35-37 semanas de gestación); 2) no determinación del valor de bilirrubina en un neonato en el que se observa ictericia en las primeras 24 horas; 3) no reconocer si existen factores de riesgo de hiperbilirrubinemia; 4) subestimación de la gravedad de la ictericia mediante la valoración clínica (visual); 5) falta de preocupación por la presencia de ictericia; 6) retraso en la determinación de los valores de bilirrubina a pesar de una ictericia intensa o retraso en el inicio de la fototerapia con valores altos de bilirrubina, y 7) falta de respuesta ante la preocupación de los padres por la ictericia, el rechazo del alimento o el letargo. En la figura 123.12 se muestra un algoritmo de tratamiento para los lactantes basado en la evidencia. Además, se recomienda



**Fig. 123.12** Tratamiento de la hiperbilirrubinemia. Algoritmo con recomendaciones para el tratamiento y el seguimiento en función de los valores de bilirrubina previos al alta, la gestación y los factores de riesgo para una hiperbilirrubinemia posterior. BST, bilirrubina sérica total; BTo, bilirrubina transcutánea. (Datos tomados de Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, et al: Hyperbilirubinemia in the newborn infant  $\geq 35$  weeks' gestation: an update with clarifications, *Pediatrics* 124:1193-1198, 2009.)

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

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

## TRATAMIENTO DE LA HIPERBILIRUBINEMIA

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

### Fototerapia

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

**Tabla 123.6**

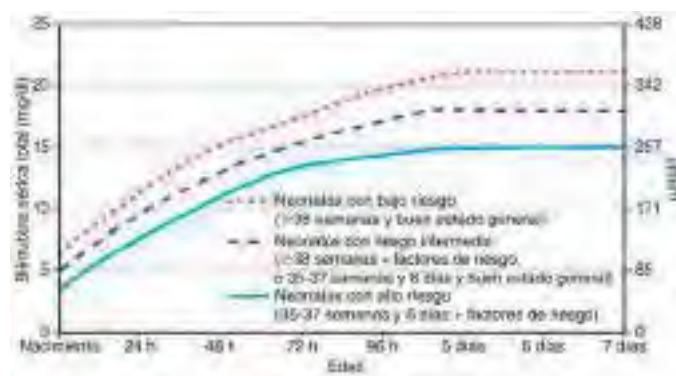
Concentraciones séricas máximas sugeridas de la bilirrubina indirecta (mg/dl) en lactantes prematuros

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

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

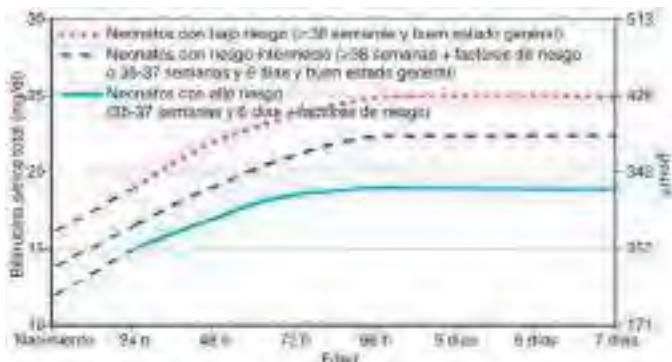
El efecto terapéutico de la fototerapia depende de la energía lumínica emitida en el intervalo eficaz de longitudes de onda, de la distancia entre la lámpara y el niño y de la superficie cutánea expuesta, así como del ritmo de la hemólisis y del metabolismo in vivo y de la excreción de la bilirrubina.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

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



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

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



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

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

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

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

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

**Tabla 123.7**

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

#### TRATAMIENTO

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

#### PRUEBAS DE LABORATORIO

Valores de bilirrubina total y directa

Grupo sanguíneo (ABO, Rh)

Prueba de anticuerpos directa (Coombs)

Albúmina sérica

Hemograma completo con fórmula y frotis para analizar la morfología eritrocitaria

Recuento reticulocitario

ETCO<sub>c</sub>, si es posible

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

Orina para detectar sustancias reductoras

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

#### INTERVENCIONES

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

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

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

Si existe dificultad para la ingesta oral deben administrarse líquidos intravenosos

#### PARA LACTANTES QUE RECIBEN FOTOTERAPIA INTENSIVA

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

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

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

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

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

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

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

BST, bilirrubina sérica total; ETCO<sub>c</sub>, concentración de monóxido de carbono teleesppiratoria; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

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

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

#### Inmunoglobulina intravenosa

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

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

### Metaloporfirinas

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

### Exanguinotransfusión

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

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

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

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

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

### VALORES NORMALES DE HEMATOCRITO Y DE CONCENTRACIÓN DE HEMOGLOBINA EN NEONATOS

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

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

### CLASIFICACIÓN DE LA ANEMIA Y EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

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

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

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

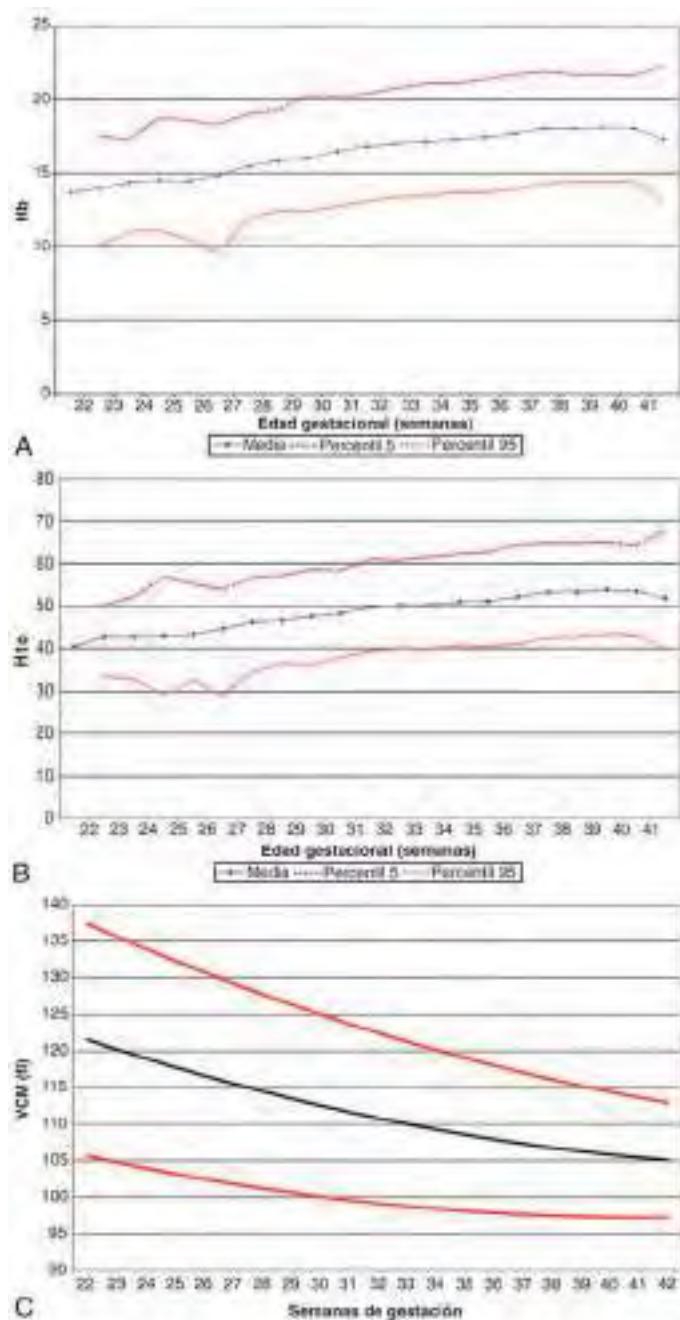
## Capítulo 124

# Trastornos hematológicos

### 124.1 Anemia neonatal

Patrick T. McGann y Russell E. Ware

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



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

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

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

### Pérdida de eritrocitos

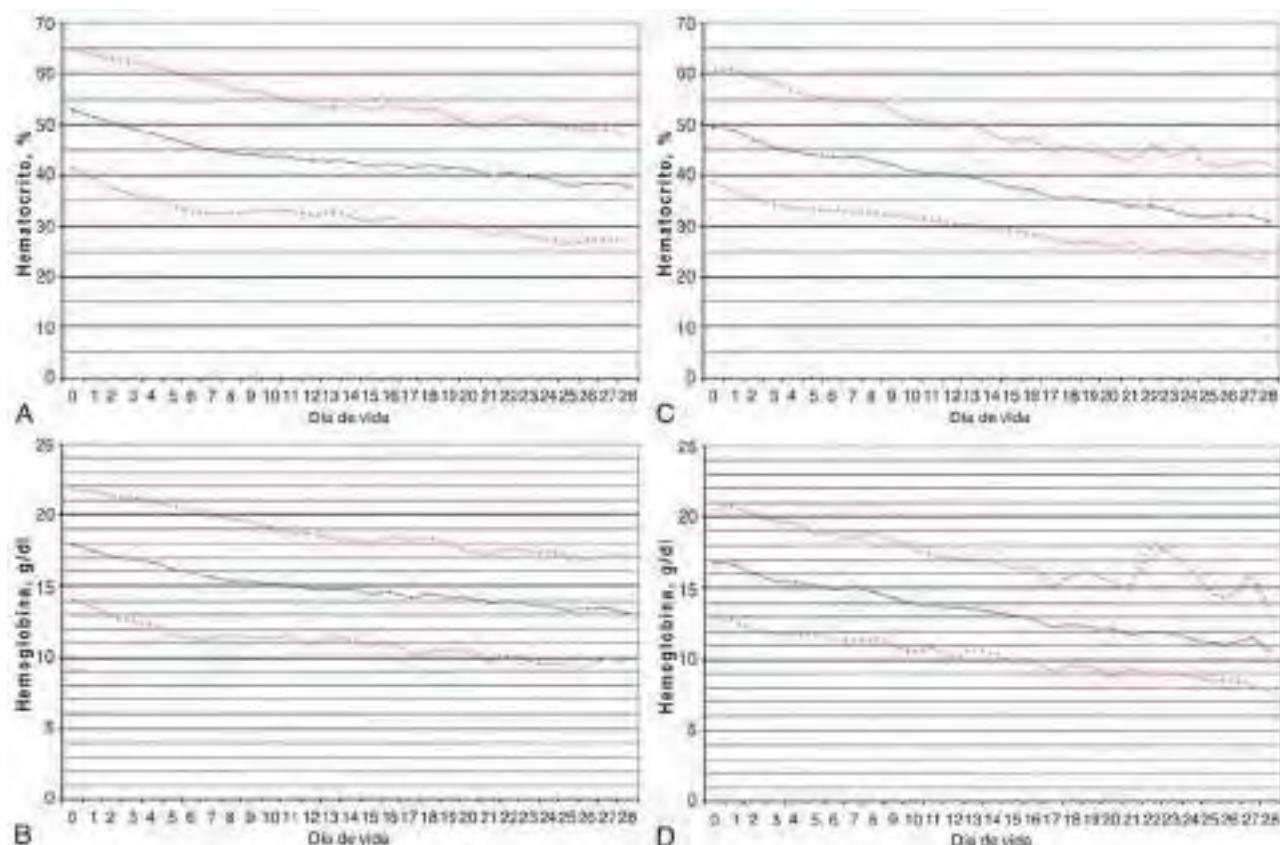
La pérdida de sangre es la causa más frecuente de anemia neonatal. Las flebotomías repetidas o frecuentes para las pruebas de laboratorio rutinarias, sobre todo en los neonatos prematuros o con enfermedades agudas, son una de las causas más frecuentes de anemia. Varias publicaciones han documentado que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

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

### Destrucción de eritrocitos

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

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



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

**Tabla 124.1** Diagnóstico diferencial de la anemia neonatal

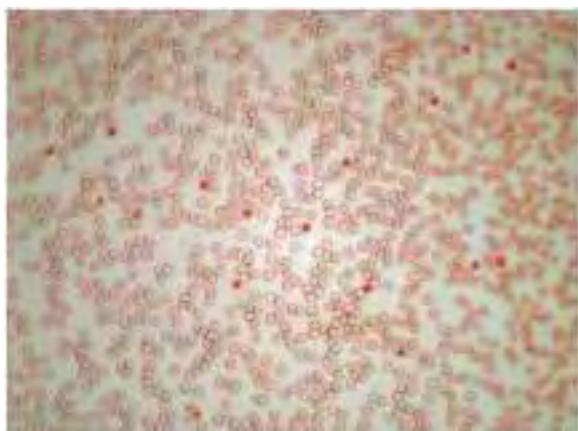
PÉRDIDA DE SANGRE	↑ DESTRUCCIÓN DE ERITROCITOS	↓ PRODUCCIÓN DE ERITROCITOS
Pérdida de sangre iatrogénica (flebotomía)	Hemólisis inmunitaria	Anemia fisiológica y anemia de la prematuridad
Hemorragia placentaria	Incompatibilidad Rh	Infección (rubéola, CMV, parvovirus B19)
Placenta previa	Incompatibilidad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

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

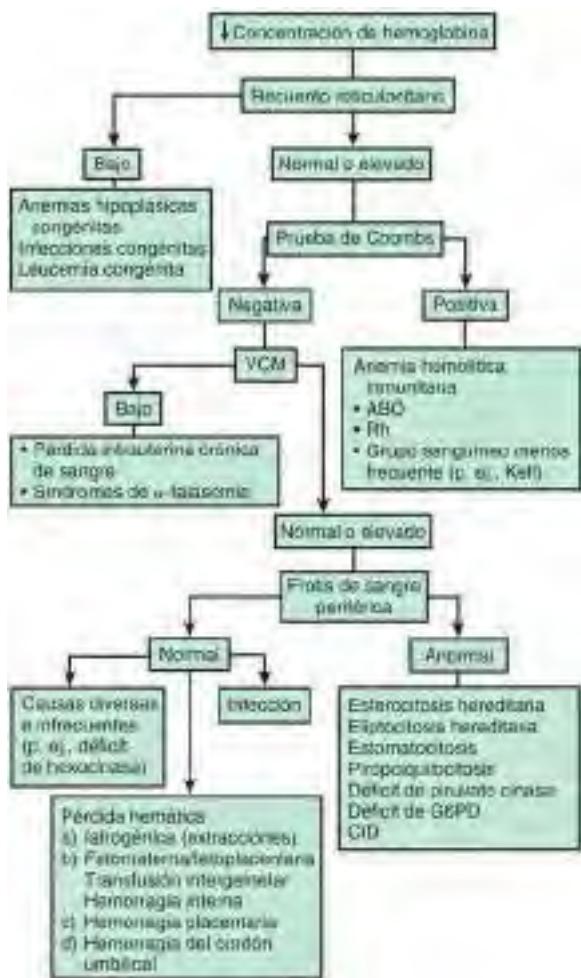
autosómica dominante caracterizada por eritrocitos esféricos. Es el trastorno más frecuente de la membrana eritrocitaria y afecta a 1/2.500-5.000 personas de ascendencia europea. Casi la mitad de los neonatos que nacen con EsfH desarrollarán ictericia en una etapa precoz del periodo neonatal.

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

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

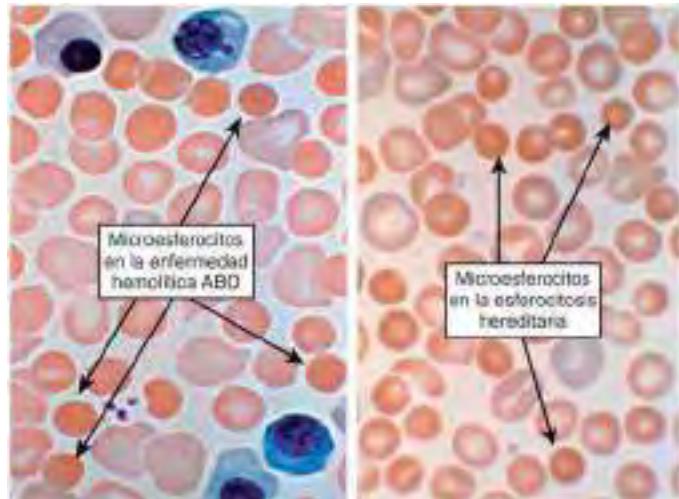


**Fig. 124.3** Técnica de elución ácida de Kleihauer (prueba de Kleihauer-Betke). Los eritrocitos fetales se tiñen con eosina y se observan oscuros. Los eritrocitos adultos no se tiñen y se observan como «fantasmas». (De Liley HG, Gardener G, Lopriore E, Smits-Wintjens V: Immune hemolytic disease. En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



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

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



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

Tabla 124.2

Síndromes asociados con anemia hiporregenerativa congénita

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

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

Tabla 124.3

Anomalías morfológicas de los eritrocitos en neonatos con ictericia

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

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

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

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

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

### Producción de eritrocitos

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

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

### OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA LA ANEMIA NEONATAL

#### Transfusiones de concentrados de eritrocitos

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

**Tabla 124.4** Umbral de transfusión sugerido

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

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

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

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

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

#### Eritropoyetina

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

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 124.2 Enfermedad hemolítica del feto y del neonato

Omar Niss y Russell E. Ware

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

### ENFERMEDAD HEMOLÍTICA CAUSADA POR INCOMPATIBILIDAD Rh

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

#### Patogenia

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

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

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

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

#### Manifestaciones clínicas

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

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

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

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

#### Datos de laboratorio

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

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

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

### Diagnóstico

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

### Diagnóstico prenatal

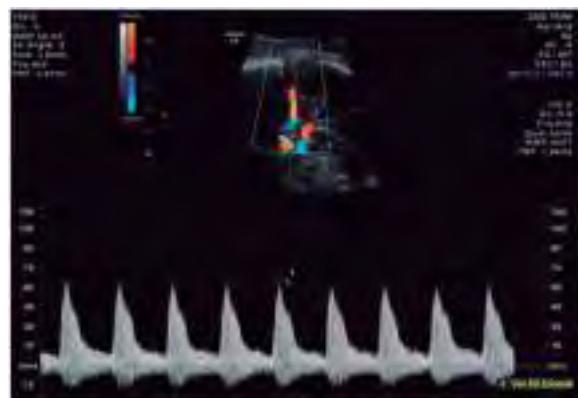
Si no hay pruebas de que se ha realizado la profilaxis con inmunoglobulina, debería considerarse que todas las mujeres Rh-negativas con un embarazo o aborto previo, una exposición anterior a sangre transfundida, o que hayan recibido un trasplante de órgano tienen un riesgo de sensibilización Rh. Durante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

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

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

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

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



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

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

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

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

### Diagnóstico posnatal

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

### Tratamiento

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

### Tratamiento del feto

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

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

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

### Tratamiento del neonato nacido vivo

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

### Exanguinotransfusión

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

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

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

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

### Procedimiento

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

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

Los neonatos con acidosis e hipoxia debidas a dificultad respiratoria, sepsis, o shock pueden presentar un compromiso adicional por la exposición significativa al citrato, que provoca tanto una carga aguda de ácido (pH 7,0-7,2) como una unión al calcio. El metabolismo subsiguiente del citrato puede provocar después alcalosis metabólica. La sangre fresca heparinizada evita este problema, pero no está fácilmente disponible en la mayoría de los contextos. Durante la exanguinotransfusión se debería monitorizar de forma seriada el pH sanguíneo y la  $\text{PaO}_2$  para evitar la acidosis y la hipoxia. Se puede producir una hipoglucemias sintomática antes, durante o después de una exanguinotransfusión en neonatos con una afectación moderada o grave. Otras complicaciones agudas adicionales, que se observan en el 5-10% de los neonatos, son la bradicardia transitoria con o sin infusión de calcio, cianosis, vasospasmo transitorio, trombosis, trombocitopenia, apnea con bradicardia que requiere resuscitación y fallecimiento. Entre los riesgos infecciosos, hay que citar el CMV, el VIH y la hepatitis. La enterocolitis necrotizante es una complicación rara de la exanguinotransfusión para la EHFN.

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

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

### Inmunoglobulina intravenosa

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

### Complicaciones tardías

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

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

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

### Prevención de la sensibilización anti-Rh

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

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

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

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

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

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

### Manifestaciones clínicas

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

### Diagnóstico

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

### Tratamiento

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

### OTRAS FORMAS DE ENFERMEDAD HEMOLÍTICA

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

**Tabla 124.5** Enfermedad hemolítica del feto y el neonato

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

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

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

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 124.3 Policitemia neonatal

Omar Niss y Russell E. Ware

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

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

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

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

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

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

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 124.4 Hemorragia neonatal

Cristina Tarango y Russell E. Ware

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

### HEMORRAGIA POR DEFICIENCIA DE VITAMINA K

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## COAGULOPATÍA INTRAVASCULAR DISEMINADA

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

## TROMBOCITOPENIA NEONATAL

Véase el capítulo 511.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 124.5 Anasarca de origen no inmune

Cristina Tarango y Russell E. Ware

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

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

**Tabla 124.7** Afecciones asociadas con anasarca no inmunitaria

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

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

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



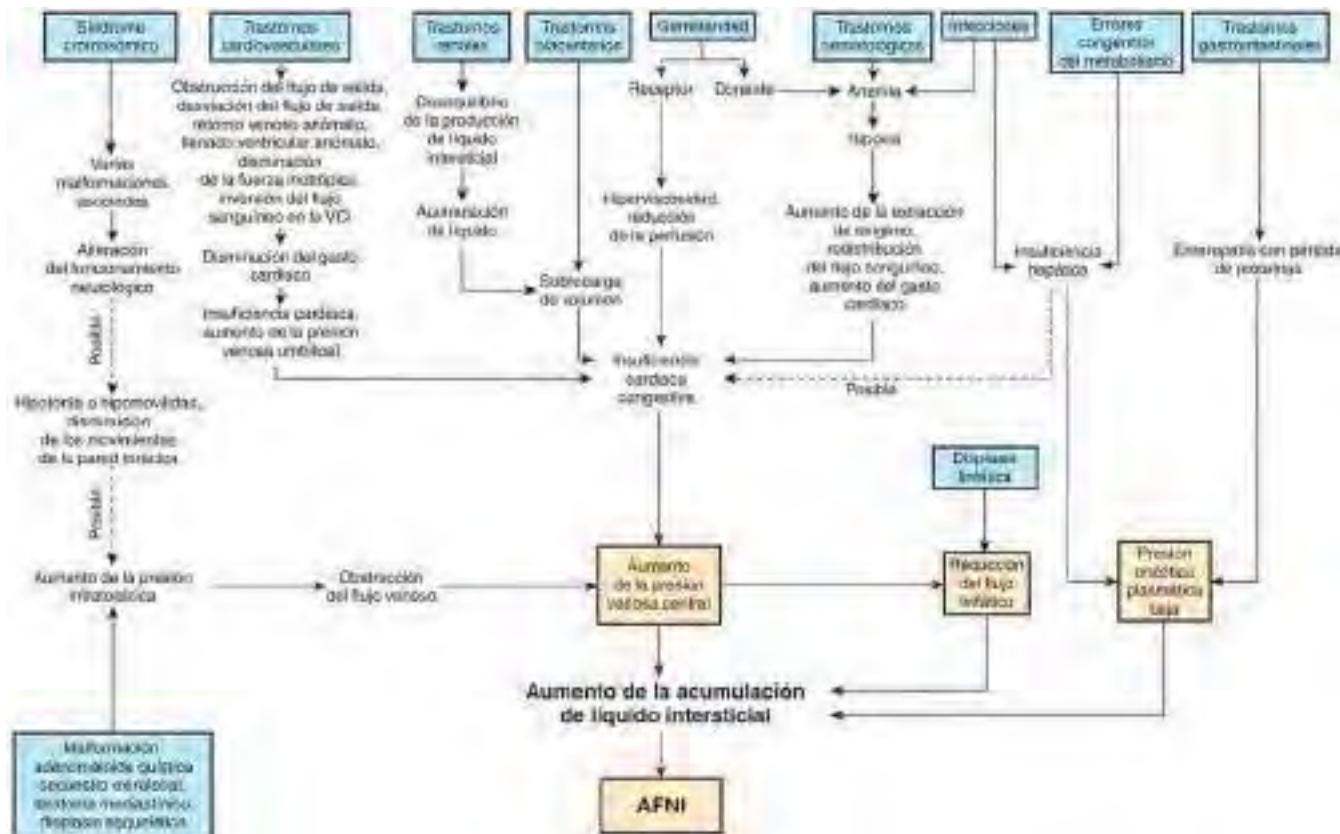
**Fig. 124.8** Anasarca fetal. Imagen ecográfica longitudinal del feto, con líquido ascítico perfilando el hígado (flecha grande). La flecha pequeña muestra un derrame pleural por encima del diafragma. (De Wilkins I: Nonimmune hydrops. En Creasy RK, Resnick R, Iams JD, et al, editors: Creasy & Resnik's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

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

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

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

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*



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

# Capítulo 125

## El ombligo

Amy T. Nathan

### CORDÓN UMBILICAL

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

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

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

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

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

### HEMORRAGIA

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

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

### GRANULOMA

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

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

### INFECCIONES

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

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

### HERNIA UMBILICAL

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

### ONFALOCELE CONGÉNITO

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



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

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

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

## TUMORES

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

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

# Capítulo 126

## Síndromes de abstinencia

### 126.1 Abstinencia neonatal

Scott L. Wexelblatt

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

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

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

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

## TRATAMIENTO

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

## ESCALA DE ABSTINENCIA NEONATAL

Fecha: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N/D, no disponible.

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

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

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

Jennifer McAllister

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

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

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

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

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

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

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

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

## 126.3 Exposición fetal al alcohol

Carol Weitzman

### EPIDEMIOLOGÍA

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

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

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

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

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

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

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



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

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

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

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

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

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

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

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

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

\*Exposición prenatal al alcohol documentada:

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

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

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

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

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

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

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

## INTERVENCIONES Y TRATAMIENTO

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

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

## RESULTADOS

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

## PAPEL DEL PEDIATRA

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

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

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

## Capítulo 127

# El sistema endocrino

Nicole M. Sheanon y Louis J. Muglia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 127.1 Neonatos de madres diabéticas

Nicole M. Sheanon y Louis J. Muglia

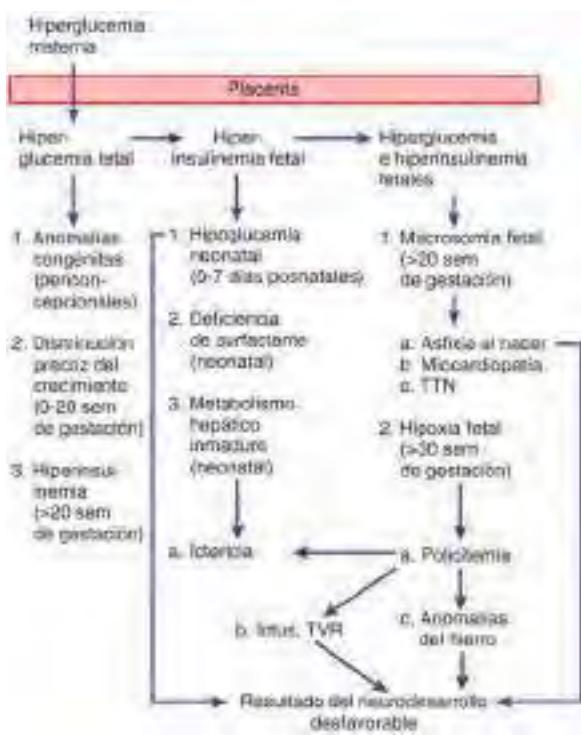
La diabetes (tipo 1, tipo 2 o gestacional) en el embarazo aumenta el riesgo de complicaciones y de resultados adversos en la madre y el niño. Las complicaciones relacionadas con la diabetes son más leves en la diabetes gestacional que en la pregestacional (tipo 1 o 2 preexistente). Los resultados del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

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

### FISIOPATOLOGÍA

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

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



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

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

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

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

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

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



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

**Tabla 127.1** Morbilidad en los neonatos de madres diabéticas

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

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

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

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

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

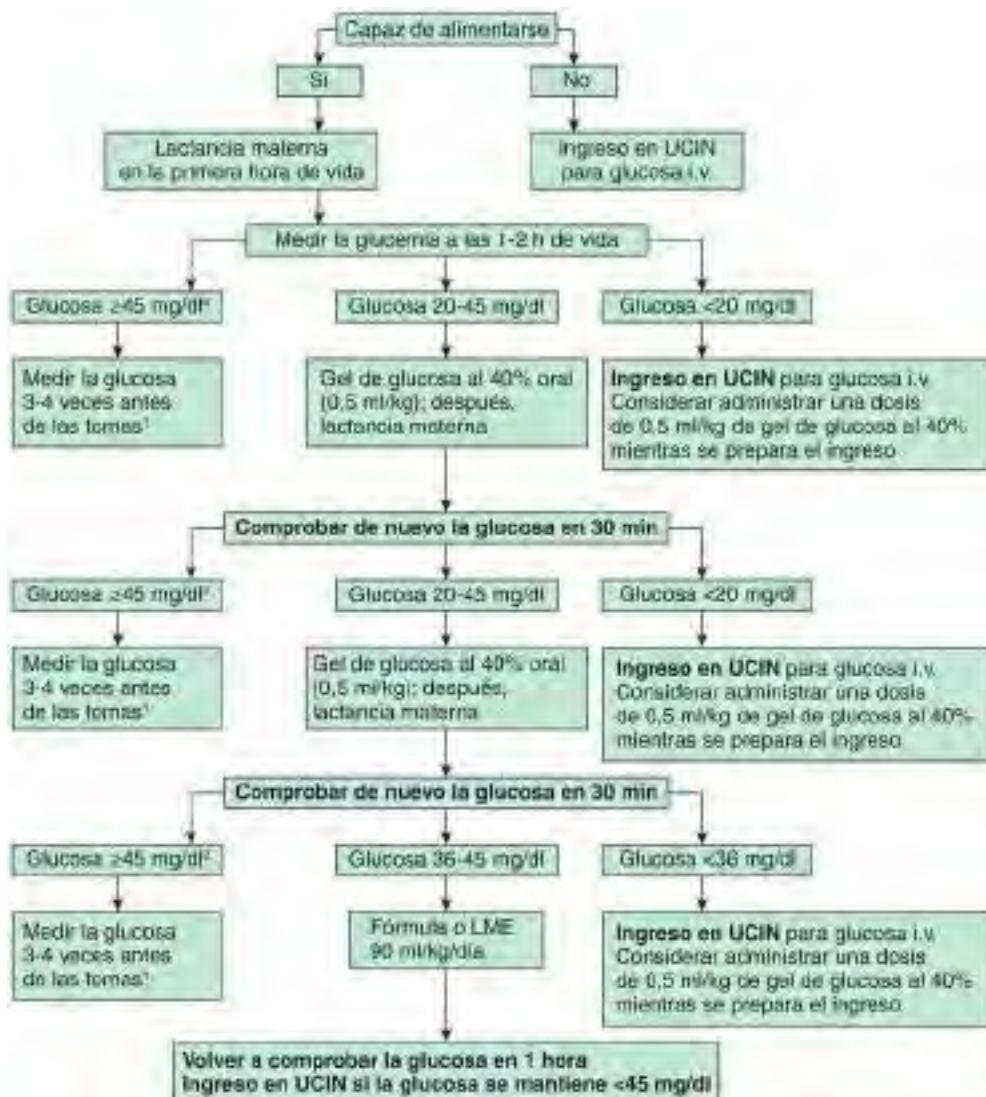
sa puede determinarse por la cronología de los síntomas, como se ha indicado previamente (hipoglucemias, hipocalcemia, hipomagnesemia, o asfixia al nacer). Los síntomas se resolverán con el tratamiento de la causa subyacente, pero pueden persistir durante semanas si se deben a asfixia al nacer. El desarrollo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

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

## TRATAMIENTO

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

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



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

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

## PRONÓSTICO

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

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 128

# Dismorfología

Anne M. Slavotinek

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

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

### CLASIFICACIÓN DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS

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

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

**Tabla 128.1** Mecanismos, terminología y definiciones de dismorfología

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

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



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

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

### Malformaciones y displasias

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

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

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

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

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

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

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

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

**ABERRACIONES CROMOSÓMICAS Y VARIANTES DEL NÚMERO DE COPIAS**

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

**INFECCIÓN MATERNA**

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

**ENFERMEDADES MATERNALES**

Diabetes mellitus  
Fenilcetonuria  
Hipertermia

**AMBIENTE UTERINO**

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

**SUSTANCIAS AMBIENTALES**

Bifenilos policlorados  
Herbicidas  
Mercurio  
Alcohol

**FÁRMACOS**

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

**ETOLOGÍAS DESCONOCIDAS**

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

**SECUENCIAS ESPORÁDICAS**

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

**NUTRICIONALES**

Defectos del tubo neural debidos a nivel bajo de ácido fólico

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

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

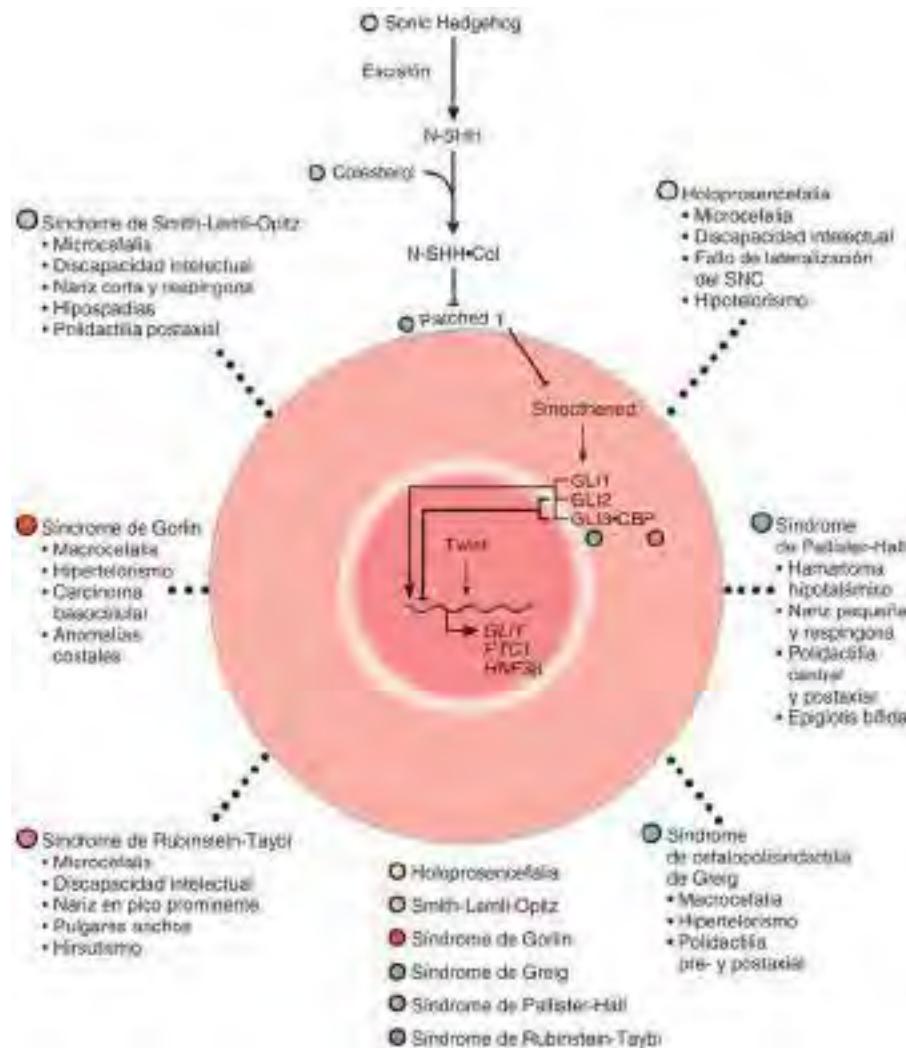
*SHH* y estas mutaciones relacionan desde el punto de vista patogénico la biosíntesis de colesterol con la vía de Sonic hedgehog (*SHH*), porque *SHH* se modifica por el colesterol después de la traducción (v. cap. 97). El **síndrome de Rubinstein-Taybi** (v. fig. 128.2) suele deberse a variantes de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

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

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

**Deformaciones**

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



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

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

### Disrupciones

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

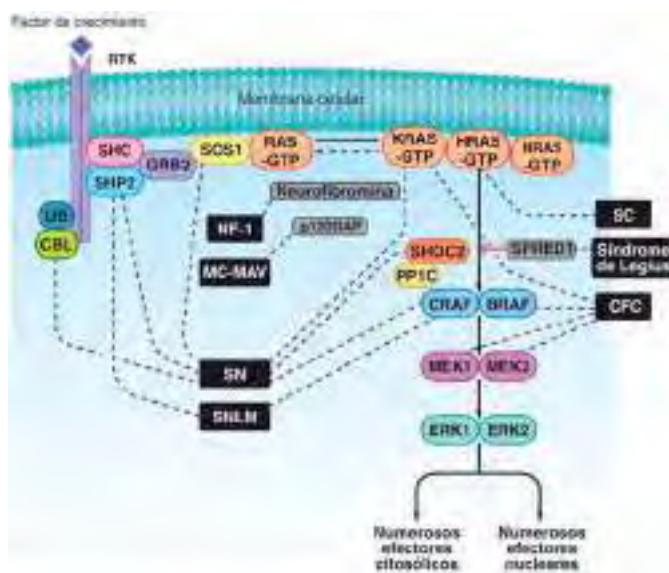
### Anomalías múltiples: síndromes y secuencias

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

### MECANISMOS MOLECULARES DE LAS MALFORMACIONES

#### Errores congénitos del desarrollo

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



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

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

### Modelo de la vía de Sonic hedgehog (SHH)

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

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

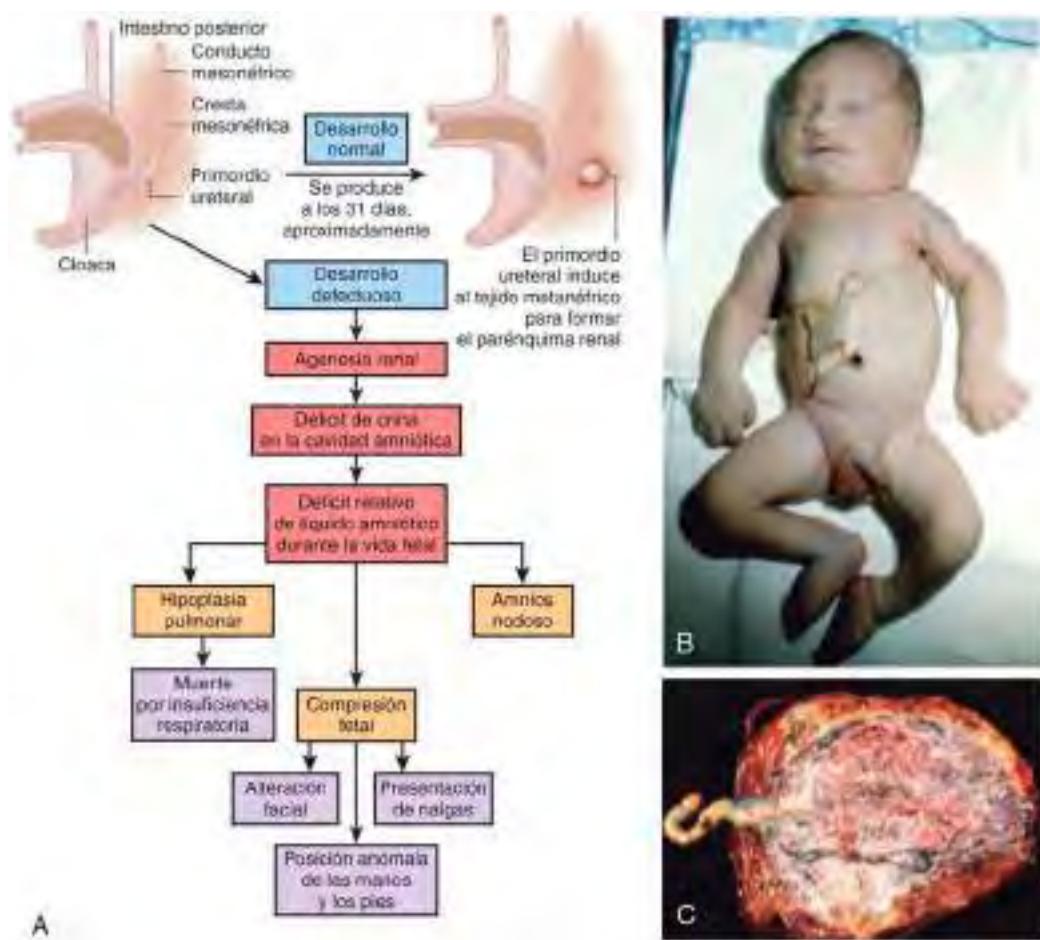


**Fig. 128.4** Deformaciones causadas por compresión uterina. (De Kliegman RM, Jenson HB, Marcante KJ, et al, editores: Nelson essentials of pediatrics, ed 5, Philadelphia, 2005, Saunders.)



**Fig. 128.5** Secuencia de deformación por presentación de nalgas.

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



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

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

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

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

### Aberraciones citogenéticas y desequilibrio cromosómico

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

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

### ESTUDIO DEL NIÑO DISMÓRFICO

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

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

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

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

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



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

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

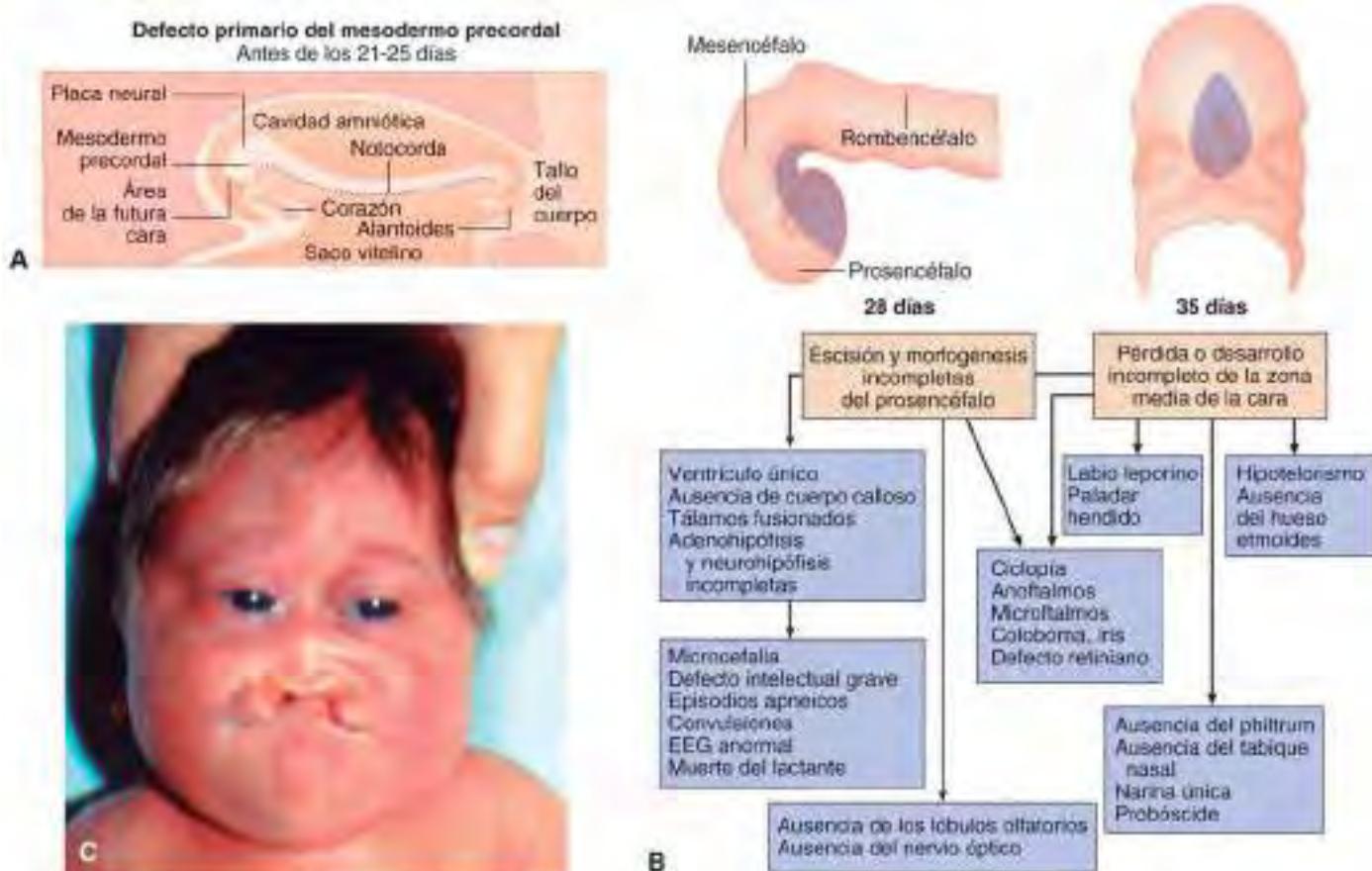


**Fig. 128.8** A, Secuencia de disrupción por bridás amnióticas. B, Las bridás que comprimen el tobillo causan deformidades y amputaciones. (De Jones KJ: Smith's recognizable patterns of human malformation, ed 6, Philadelphia, 2006, Saunders.)

### Anamnesis

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

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

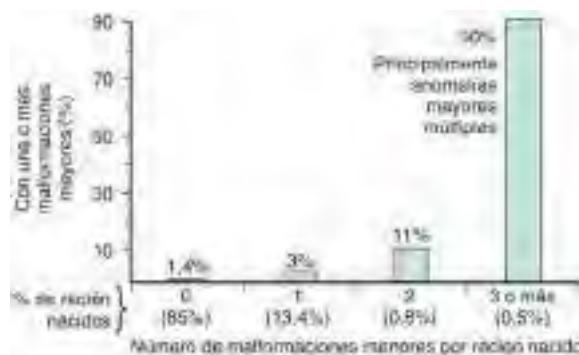


**Fig. 128.9** Secuencia de holoprosencefalía. **A**, Corte longitudinal esquemático de un embrión de 21 días. **B**, Patogenia de la secuencia del desarrollo. **C**, individuo afectado. (De Jones KL, Jones MC, Del Campo M, editors: Smith's recognizable patterns of human malformation, ed 7, Philadelphia,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

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

### Exploración física

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



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

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

### Diagnóstico

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

**Tabla 128.5** Definiciones de signos clínicos frecuentes de síndromes dismórficos

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

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

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

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

### Estudios de laboratorio y análisis genéticos

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

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

**Tabla 128.6** Anomalías menores y variantes fenotípicas\*

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

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

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

**Tabla 128.7** Síndromes de delección cromosómica

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

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

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

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

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

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

### Tratamiento y asesoramiento

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

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

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 129

# Epidemiología de las infecciones

David B. Haslam

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

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

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

### INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

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

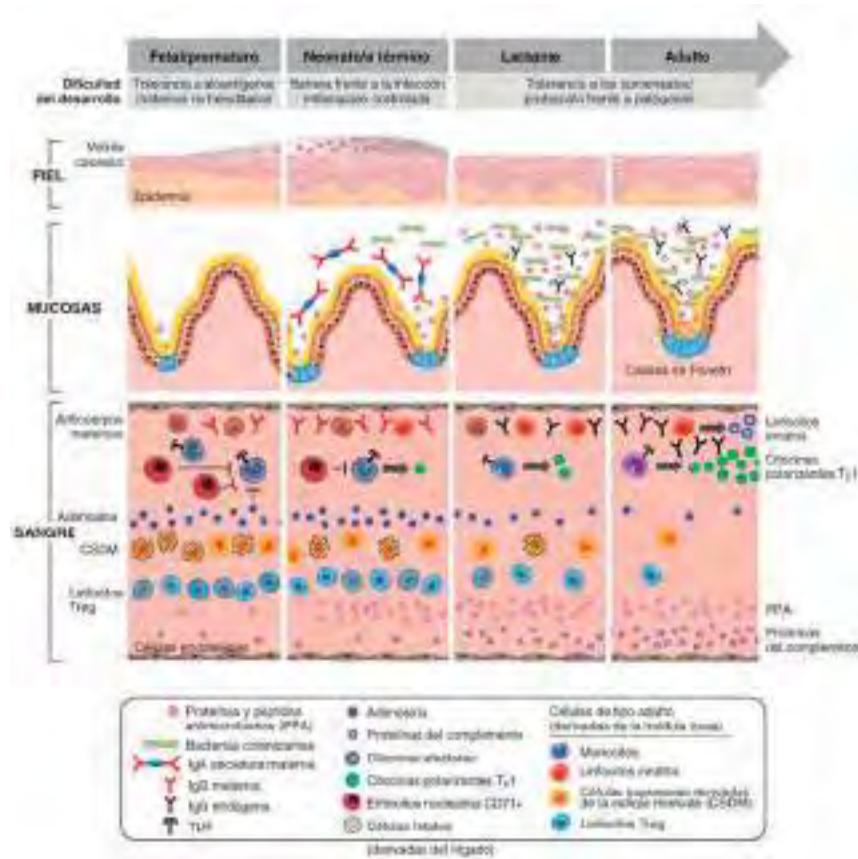
Varios patógenos bacterianos y no bacterianos pueden infectar a los neonatos en el periodo intraparto o posparto (tabla 129.1). Aunque el virus herpes simple (VHS), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el de la hepatitis B (VHB), el de la hepatitis C (VHC) y el bacilo de la tuberculosis (TB)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

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

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

**Tabla 129.1** Causas no bacterianas de infecciones neonatales sistémicas

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



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

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

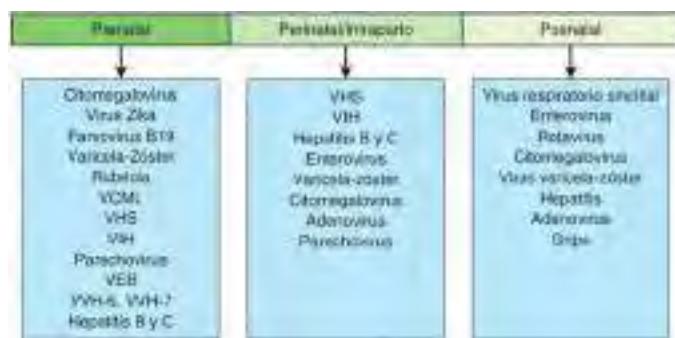
### Infecciones neonatales precoces y tardías

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

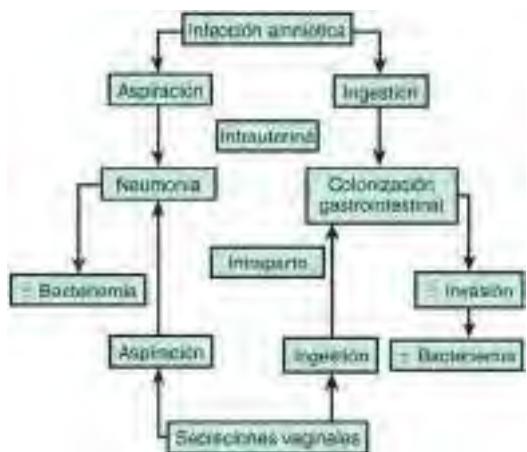
La incidencia de sepsis bacteriana neonatal es de 1-4 casos por cada 1.000 nacidos vivos, con una fluctuación geográfica considerable, y varía con el tiempo. En los estudios se sugiere que los varones recién nacidos a término tienen una incidencia de sepsis mayor que las niñas. Esta diferencia por sexo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

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

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



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



**Fig. 129.3** Vías de infección ascendente o intraparto.

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

## PATOGENIA

### Infecciones precoces

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

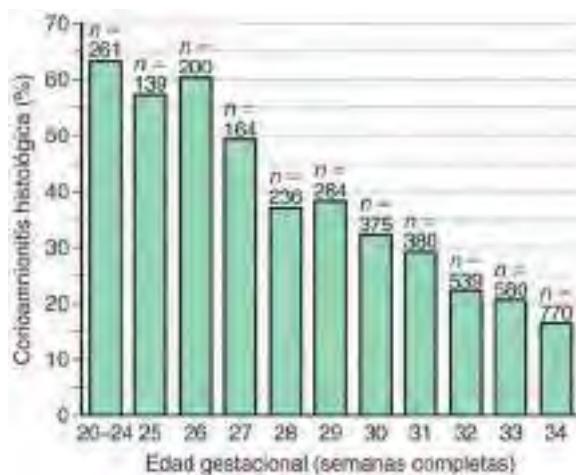
\*Más probable con ventilación mecánica o catéteres permanentes, o después de cirugía abdominal.

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

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

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

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



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

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

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



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

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

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

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

### Infecciones tardías

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

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

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

### Infección en los lactantes prematuros

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

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

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

### Sepsis bacteriana

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

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

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

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

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

**Tabla 129.8**

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

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

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

### Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

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

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

### Inestabilidad térmica

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

### Síntomas respiratorios y cardiovasculares

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

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

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

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

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

### Conjuntivitis

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

### Infección de la piel y de los tejidos blandos

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

### Onfalitis

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

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

### Tétanos

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

### PRUEBAS DE LABORATORIO

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

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

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

### ENFOQUE GENERAL DEL TRATAMIENTO

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

Tabla 129.9

Evaluación de la infección o la sepsis en un recién nacido

#### ANAMNESIS (FACTORES DE RIESGO ESPECÍFICOS)

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

Infección urinaria

Corioamnionitis

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

Edad gestacional y peso al nacer bajos

Parto múltiple

Duración de la rotura de membranas

Parto complicado

Taquicardia fetal (sufriimiento)

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

Localización a su inicio (intrahospitalaria, extrahospitalaria)

Intervención médica:

Vía de acceso vascular

Intubación endotraqueal

Nutrición parenteral

Cirugía

#### EVIDENCIA DE OTRAS ENFERMEDADES\*

Malformaciones congénitas (cardiopatías, defectos del tubo neural)

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

Enterocolitis necrotizante

Metabolopatía (p. ej., galactosemia)

#### SIGNS DE ENFERMEDAD LOCAL O SISTÉMICA

Aspecto general, estado neurológico

Anomalías de los signos vitales

Enfermedad de sistemas orgánicos

Alimentación, heces, diuresis, movimiento de las extremidades

#### PRUEBAS DE LABORATORIO

##### Signos de infección

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

Demuestra de un microorganismo en un tejido o un líquido

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

Serología materna o neonatal (sífilis, toxoplasmosis)

##### Signos de inflamación

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

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

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

Pleocitosis en el LCR o en los líquidos sinovial o pleural

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

##### Datos de enfermedad sistémica multiorgánica

Acidosis metabólica: pH, PCO<sub>2</sub>

Función pulmonar: PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>

Función renal: nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina

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

Función de la médula ósea: neutropenia, anemia, trombocitopenia

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

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

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

**Tabla 129.10** Diagnóstico de sepsis neonatal basado o no en cultivos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## PREVENCIÓN

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

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

**Tabla 129.11** Tratamiento y prevención de la sepsis neonatal

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 130

# Infecciones nosocomiales

David B. Haslam

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

**Tabla 130.1**

Definiciones de infecciones nosocomiales para pacientes menores de 12 meses\*

### INFECCIONES NOSOCOMIALES DEL TORRENTE CIRCULATORIO

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

Debe cumplir una de las siguientes definiciones

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

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

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

### Neumonía

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

### Neumonía asociada a ventilador

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

### INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO

#### *Infección del tracto urinario sintomática (ITUS)*

- Al menos uno de los siguientes síntomas: 1) fiebre (temperatura >38,0 °C), 2) hipotermia (temperatura <36,0 °C), 3) apnea, 4) bradicardia, 5) letargo, 6) vómitos o 7) hipersensibilidad suprapública
- Urocultivo con no más de 2 especies identificadas, al menos una de las cuales está presente con >10<sup>5</sup> UFC/ml

#### *Infección del tracto urinario bacteriémica asintomática (ITUBA)*

- Urocultivo con no más de 2 especies identificadas, al menos una de las cuales está presente con >10<sup>5</sup> UFC/ml
- Bacterias identificadas en la sangre (método microbiológico basado o no en cultivo) concordante con al menos una de las bacterias presentes con más de 10<sup>5</sup> UFC/ml en la orina

#### *Infección del tracto urinario asociada a sonda urinaria:*

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

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

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

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

## INCIDENCIA

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

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

## EPIDEMIOLOGÍA

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

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

**Tabla 130.2** Distribución de los microorganismos responsables de sepsis tardía

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

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

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

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

## PATOGENIA

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

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

## TIPOS DE INFECCIÓN

### Infección del torrente sanguíneo asociada a vía venosa central

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

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

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

### Neumonía asociada a la asistencia sanitaria

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

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

### Infección de la piel y de los tejidos blandos

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

### Infección micótica invasiva

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

### Infección viral

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

## PREVENCIÓN

### Higiene de las manos

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

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

### Infección del torrente circulatorio asociada a vía venosa central

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

### Neumonía asociada a ventilador

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

### Alimentación precoz y leche materna

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

### Profilaxis antimicótica

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

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

**Tabla 130.3**

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

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

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

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

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

Categoría IC: necesaria su implantación por orden legal o normativo

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

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

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

**Tabla 130.4**

Intervenciones para prevenir las infecciones relacionadas asociadas a catéter

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

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

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

#### Descolonización nasal

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

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 131

# Infecciones congénitas y perinatales

Felicia A. Scaggs Huang y Rebecca C. Brady

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

## 131.1 Infecciones congénitas

Felicia A. Scaggs Huang y Rebecca C. Brady

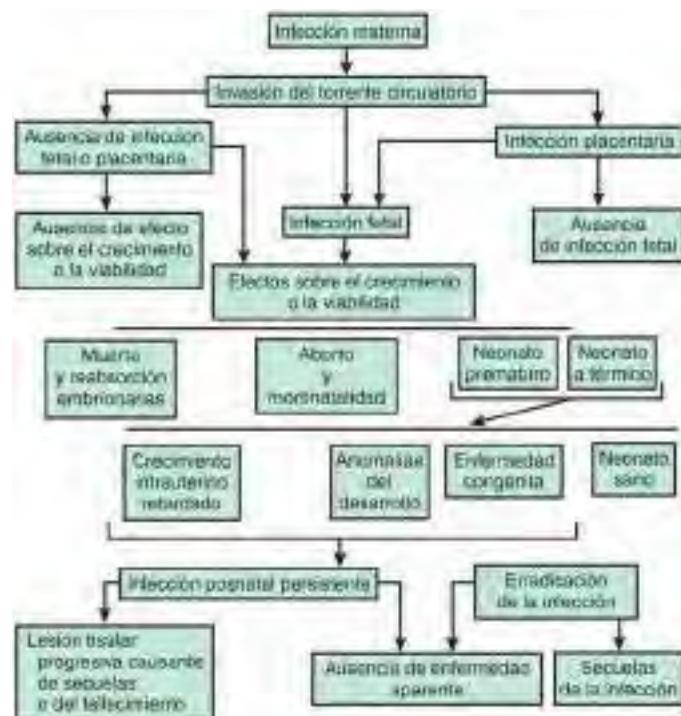
Hasta el 2% de los fetos sufren una infección intrauterina, que puede adquirirse en la etapa prenatal a partir de una amplia variedad de agentes etiológicos, como bacterias, virus, hongos y protozoos. Las manifestaciones clínicas pueden oscilar desde una enfermedad asintomática o subclínica hasta un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

### ENFOQUE GENERAL

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

### PATOGENIA

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



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

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

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

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

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

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

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

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

\*Tiene una relevancia diagnóstica especial para esta infección.

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

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

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

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

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

## DIAGNÓSTICO

### Durante el embarazo

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

**Tabla 131.3** Síndromes neonatales causados por otras infecciones congénitas

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

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

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

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

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

## Recién nacido

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

**Tabla 131.4** Secuelas tardías de las infecciones intrauterinas

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

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

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

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

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

## AGENTES INFECCIOSOS ESPECÍFICOS

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

### Bacterias

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

### Virus

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

Virus varicela-zóster (v. cap. 280)

Virus Zika (v. cap. 294.12)

### Parásitos

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

## 131.2 Infecciones perinatales

Felicia A. Scaggs Huang y Rebecca C. Brady

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

### ENFOQUE GENERAL

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

### PATOGENIA

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

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

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

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

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

Triple I, inflamación o infección intrauterina al nacer.

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

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

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

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

## AGENTES INFECCIOSOS ESPECÍFICOS

### Bacterias

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

### Virus

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

### Hongos

*Candida* spp. (v. cap. 261)

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

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

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

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

## DIAGNÓSTICO

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

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

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 132

# Desarrollo físico y social en la adolescencia

Cynthia M. Holland-Hall

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

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

## DESARROLLO FÍSICO

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

### Desarrollo sexual

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

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

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

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

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

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

### Crecimiento somático

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

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

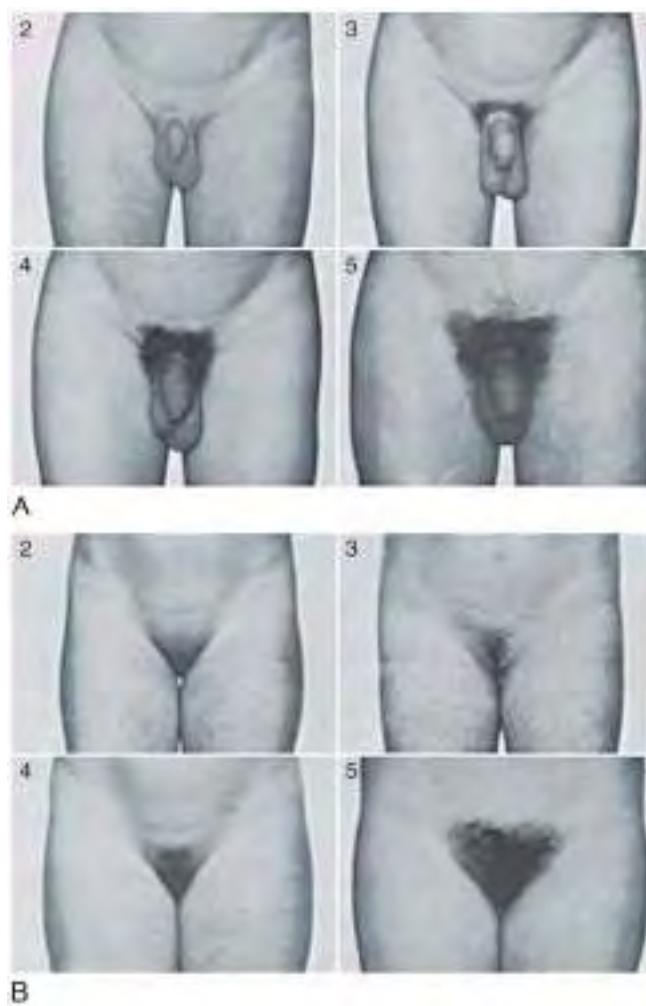
\*Véanse el texto y las figs. 132.1 y 132.2.

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

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

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

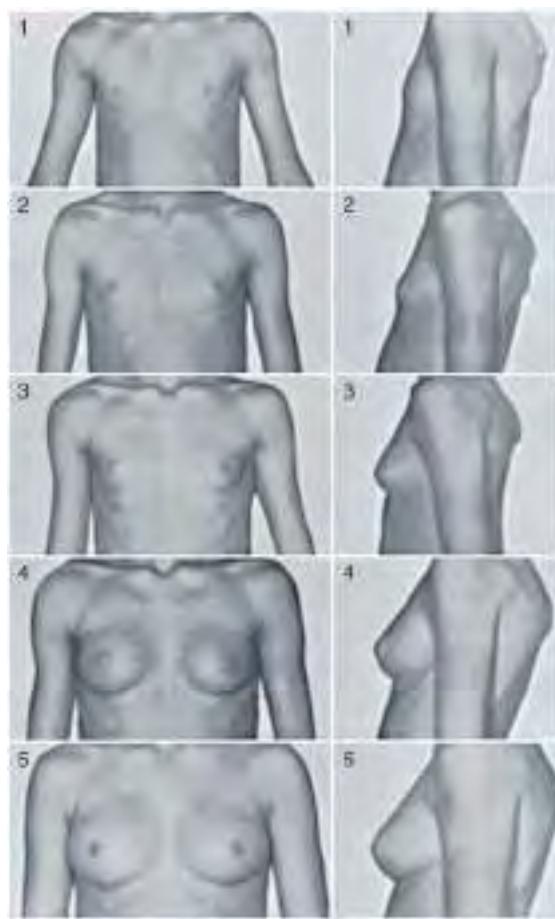
De Tanner JM: *Growth at adolescence*, ed 2, Oxford, England, 1962, Blackwell Scientific.



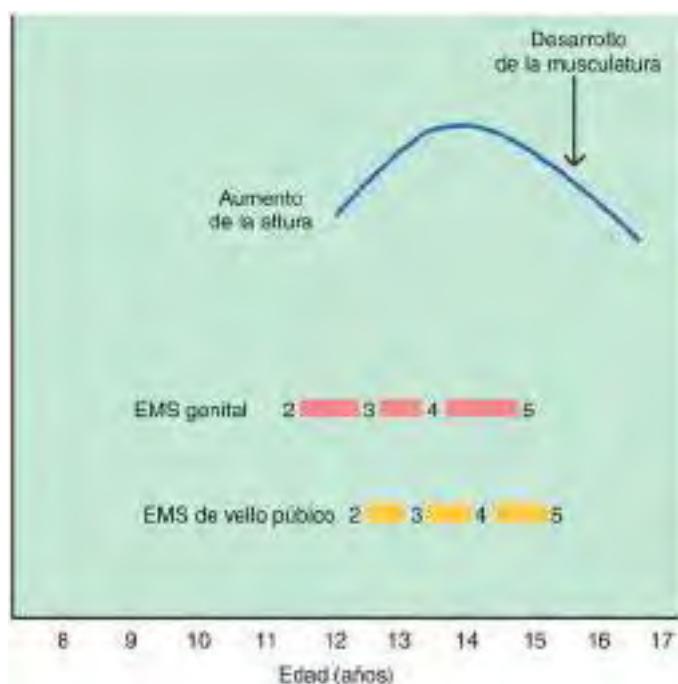
**Fig. 132.1** Estadios de madurez sexual (de 2 a 5) de los cambios del vello púbico en niños (**A**) y niñas (**B**) adolescentes (v. [tablas 132.2 y 132.3](#)). (Por cortesía de J.M. Tanner, MD, Institute of Child Health, Department for Growth and Development, University of London.)

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

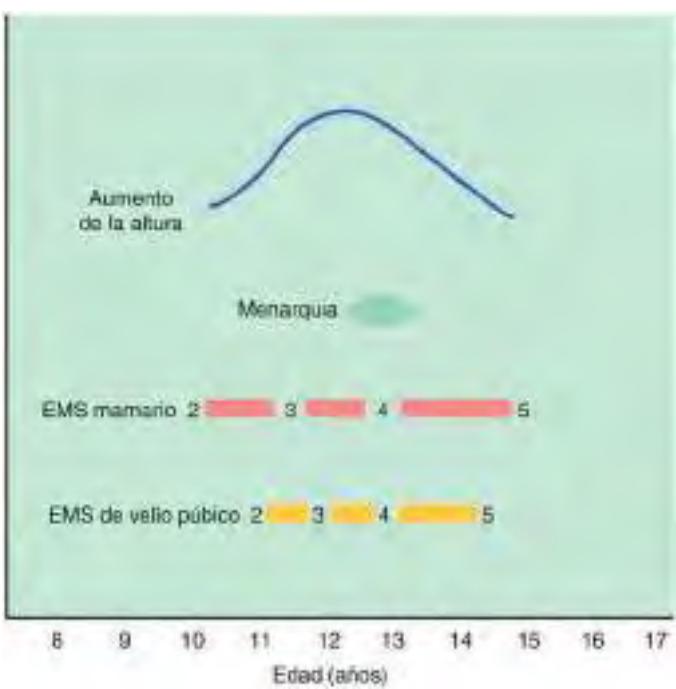
Entre los cambios cardiovasculares que acontecen en la adolescencia media se encuentran el aumento del tamaño cardíaco, de la presión arterial, del volumen sanguíneo y del hematocrito, sobre todo en los varones. En combinación con el aumento de la capacidad vital de los pulmones, estos cambios conducen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



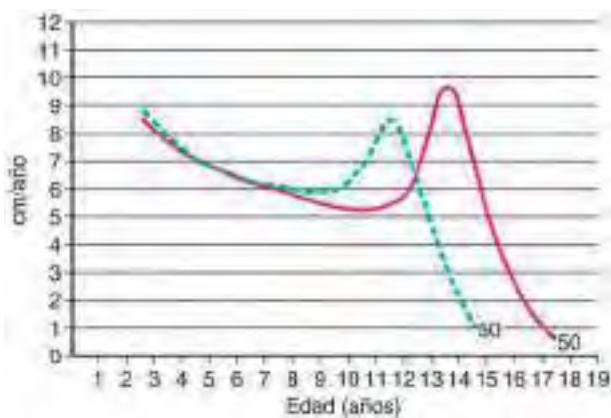
**Fig. 132.2** Estadios de madurez sexual (1 a 5) de los cambios mamarios en chicas adolescentes. (Por cortesía de J.M. Tanner, MD, Institute of Child Health, Department for Growth and Development, University of London.)



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



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



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

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

## DESARROLLO NEUROLÓGICO, COGNITIVO Y MORAL

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

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

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

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

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

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

## DESARROLLO PSICOSOCIAL

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

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

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

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

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

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

## IMPlicaciones para los profesionales sanitarios, los progenitores y los legisladores

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Orientación y comportamiento sexual

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

### Transgénero

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

### FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE LA IDENTIDAD SEXUAL

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

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

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

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

## Capítulo 133

# Género e identidad sexual

Walter O. Bockting

### TÉRMINOS Y DEFINICIONES

#### Sexo e identidad sexual

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

#### Sexo asignado al nacer

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

#### Términos relacionados con el género

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

## DISCONFORMIDAD CON LA EXPRESIÓN DE GÉNERO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

### Prevalencia

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

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

### Etiología del comportamiento disconforme con el género

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

### Estigma, manejo del estigma y apoyo

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

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

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

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

### Prevalencia

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

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

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

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

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

### Etiología de las identidades transgénero o no conformes con su género

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

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

### Presentación clínica

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

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

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

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

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

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

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

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

#### DISFORIA DE GÉNERO EN ADOLESCENTES Y ADULTOS

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

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

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

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

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

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

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

### Diagnóstico de la disforia de género: criterios y críticas

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

### Desarrollo de la identidad transgénero

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

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

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

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

### Intervenciones y tratamiento

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

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

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

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 134

# Adolescentes gais, lesbianas y bisexuales

Stewart L. Adelson y Mark A. Schuster

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

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

## PREVALENCIA DE LA HOMOSEXUALIDAD Y BISEXUALIDAD EN LA JUVENTUD

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

## DESARROLLO DE LA ORIENTACIÓN SEXUAL EN LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA

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

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

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

## ESTIGMA, RIESGO Y RESILIENCIA

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

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

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

## SALUD

### Depresión y suicidio

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

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

### Infecciones de transmisión sexual

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

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

### Consumo de drogas

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

### Obesidad y trastornos alimentarios

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

### Problemas psicosociales

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

## RECOMENDACIONES DE ASISTENCIA

### Evaluación

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

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

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

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

### Salud médica y sexual

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

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

### Salud mental

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

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

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

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

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

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

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

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

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

## FORMACIÓN EN MATERIA DE GÉNERO

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

## EVALUACIÓN INICIAL

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

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

## TRATAMIENTO

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

# Capítulo 135

## Atención transgénero

Walter O. Bockting

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

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

### COMPETENCIA CULTURAL Y CLÍNICA

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

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

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

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

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

## FAMILIAS

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

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

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

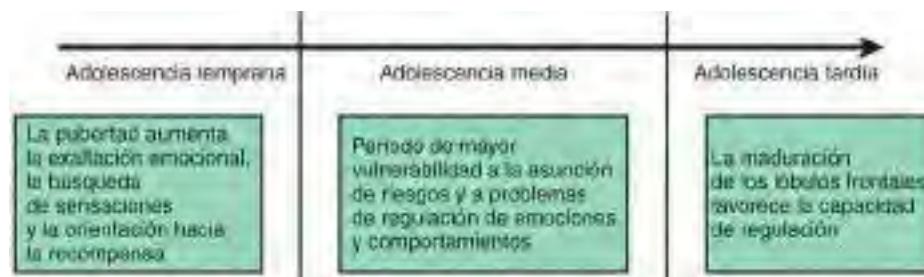
# Capítulo 136

## Epidemiología de los problemas de salud del adolescente

Gale R. Burstein

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

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



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

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

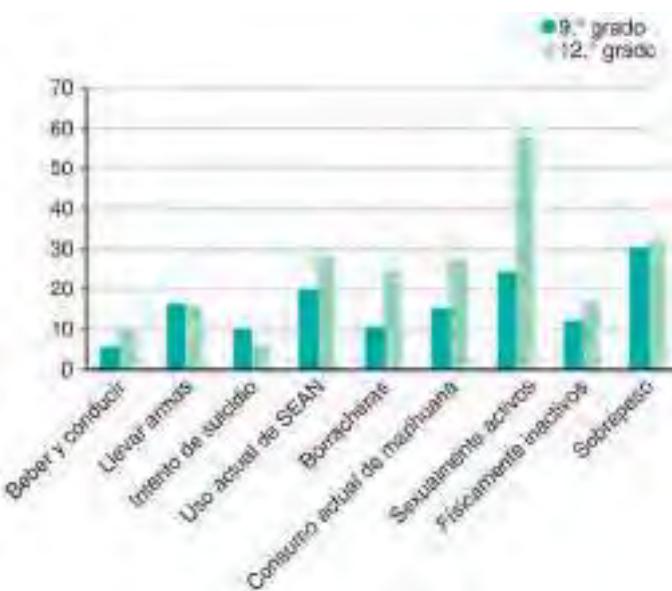
CONDUCTA	FACTORES DE RIESGO	FACTORES PROTECTORES
Consumo de tabaco	Depresión y otros problemas de salud mental, consumo de alcohol, desconexión del entorno escolar o la familia, dificultad para hablar con los padres, pertenencia a una minoría étnica, bajo rendimiento escolar, consumo de tabaco entre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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

§Tasas de raza solo asiática.

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

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

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

Tabla 136.4

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

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

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

## ACCESO A LA ATENCIÓN SANITARIA

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

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

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 137

# Atención sanitaria de los adolescentes

Gale R. Burstein

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

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

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

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

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

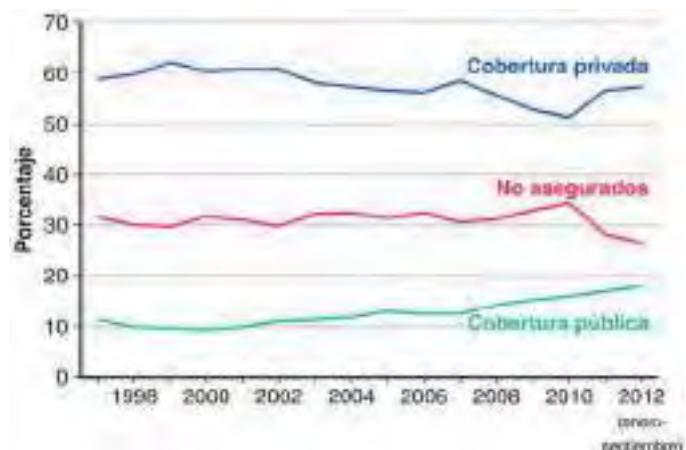
†Los CDC recomiendan el cribado universal y voluntario del VIH para todas las personas sexualmente activas, comenzando a los 13 años. La American Academy of Pediatrics recomienda ofrecer el cribado rutinario de VIH a todos los adolescentes de 16-18 años al menos en una ocasión y a los menores de 16 años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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

**Tabla 137.2** Recomendaciones de cribado en adolescentes

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 137.1 Cuestiones legales

Gale R. Burstein

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 137.2 Métodos de cribado

Gale R. Burstein

### ENTREVISTA DEL ADOLESCENTE

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

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

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

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

### VALORACIÓN PSICOSOCIAL

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

### EXPLORACIÓN FÍSICA

#### Exploración de agudeza visual

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

Tabla 137.4

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

**Hogar:** espacio, intimidad, frecuentes trasladados, vecindario

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

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

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

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

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

**Familia y amigos (friends)**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Audiometría

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

### Medición de la presión arterial

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

### Escoliosis

Véase el capítulo 699.

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

### Exploración mamaria

Véanse los capítulos 141 y 556.

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

### Exploración escrotal

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

### Exploración pélvica

Véase el capítulo 563.

### Pruebas de laboratorio

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

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

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

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 138

# Transición a la atención adulta

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

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

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

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

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

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

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 139

# Conducta violenta

Michael N. Levas  
y Marlene D. Melzer-Lange

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



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

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

## EPIDEMIOLOGÍA

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

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

La **violencia de pareja** (o violencia en las relaciones afectivas) es la que sucede entre dos personas que mantienen una relación estrecha, y puede ser física (puñetazos, patadas, golpes, empujones), emocional (avergonzar a la pareja, amenazar, control excesivo, acoso) o sexual (forzar a la pareja a mantener relaciones sexuales sin su consentimiento). Son habituales los

incidentes de violencia de pareja en la adolescencia, entre los 11 y los 17 años. La mayor tasa de prevalencia se observa en los estudiantes de raza negra y en los de más edad. Puede comenzar con burlas, insultos o poniendo en evidencia a la pareja, aunque a menudo evoluciona a grados mayores por vía electrónica, como realizar llamadas o enviar mensajes de texto con excesiva frecuencia, o compartiendo en las redes sociales fotografías de la pareja en actitudes sexuales. Los factores de riesgo para convertirse en una víctima de la violencia de pareja son el consumo de alcohol, la idea de que la violencia de pareja es aceptable, la falta de supervisión por parte de los padres o tener un amigo implicado en una relación violenta. La mayoría de los adolescentes no denuncian esta conducta por miedo a las represalias de la pareja. Los adolescentes que sufren violencia de pareja son más propensos a experimentar un empeoramiento del rendimiento escolar, a consumir drogas y alcohol, a tener ideas suicidas y a desarrollar un trastorno de la conducta alimentaria o a padecer depresión, además de tener mayor probabilidad de sufrir situaciones de acoso en la universidad. Los programas escolares orientados a prevenir las actitudes y conductas asociadas a la violencia de pareja, como **Safe Dates** y **Dating Matters**, ofrecen experiencias formativas para cambiar las normas sociales entre los adolescentes.

## Etiología

La OMS sitúa la violencia juvenil en un modelo dentro del contexto de tres grandes tipos de violencia: autoinfligida, interpersonal y colectiva. La **violencia interpersonal** se subdivide en la que afecta a los miembros de la familia o a las parejas, e incluye el maltrato infantil. La **violencia comunitaria** se produce entre individuos que no están relacionados entre sí y la **violencia colectiva** incluye los actos de violencia por parte de miembros de un grupo identificado contra otro grupo de personas por motivos sociales, políticos o económicos. Los tipos de violencia de este modelo tienen relaciones conductuales, de modo que las víctimas de malos tratos infantiles son más susceptibles de tener comportamientos interpersonales violentos y agresivos cuando son adolescentes y adultos. Entre los factores de riesgo que coexisten en los distintos tipos de violencia se encuentran el acceso a las armas de fuego, el alcoholismo y las desigualdades socioeconómicas. La ventaja de identificar los factores de riesgo comunes de los tipos de violencia radica en la posibilidad de actuar con medidas de prevención y obtener resultados positivos para más de un tipo de conducta violenta. El modelo reconoce además cuatro categorías que analizan la posible naturaleza violenta en la que participan fuerzas físicas, sexuales o psicológicas y privaciones.

El modelo social-ecológico de salud pública se centra en los determinantes tanto poblacionales como individuales de la salud, y en sus respectivas intervenciones. En el plano individual, puede haber dos tipos de jóvenes antisociales: uno cuya conducta persiste durante toda la vida y otro en el que esa conducta es de duración limitada. Los **agresores con una evolución limitada** no presentan conductas anómalas en la infancia y el tipo de comportamiento que suelen realizar incluye vandalismo, escapadas u otro tipo de conductas con un significado simbólico en el ámbito de la lucha por conseguir la autonomía de sus padres. Los **pacientes con comportamientos violentos que persisten toda la vida** muestran trastornos de la conducta en la infancia, como problemas de temperamento, de desarrollo conductual y de capacidad cognitiva; durante la adolescencia, participan en más delitos con víctimas. La existencia de **acontecimientos adversos durante la infancia** hace prever posibles problemas de salud y posible violencia en etapas posteriores. Esta hipótesis plantea que algunos factores precursores, como los malos tratos o el abandono infantil, la contemplación de violencia durante

la infancia, los malos tratos físicos o el abuso sexual durante la adolescencia y la exposición a la violencia durante la misma, así como las agresiones violentas, predisponen a los jóvenes a la aparición de comportamientos y delitos violentos, delincuencia, agresiones, suicidios o muertes prematuras. Este modelo de salud pública también resalta el entorno comunitario y otras influencias externas. Otro paradigma común sobre el comportamiento con alto riesgo de violencia hace hincapié en el balance entre los factores de riesgo y los factores protectores a nivel individual, familiar y comunitario.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los factores de riesgo identificados para la violencia juvenil comprenden pobreza, asociación con compañeros delincuentes, bajo rendimiento o bajo nivel educativo, desconexión respecto a modelos adultos o tutores, antecedentes de violencia o acoso, desavenencias familiares, maltrato infantil, el consumo de sustancias y ciertos trastornos psiquiátricos. Los trastornos más comunes asociados con la **conducta agresiva** en los adolescentes son el retraso mental, las discapacidades de aprendizaje, los trastornos del lenguaje moderadamente graves y trastornos mentales como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y las alteraciones del estado de ánimo. La relación entre la enfermedad mental grave y las conductas violentas es más estrecha en las personas que asocian consumo o dependencia de alcohol y otras sustancias.

La incapacidad de dominar las habilidades prosociales, por ejemplo, estableciendo y manteniendo de relaciones positivas familiares/con compañeros, así como la mala resolución de conflictos, hacen que los adolescentes con estos trastornos tengan un mayor riesgo de usar la violencia física o de adoptar otras conductas de riesgo. Los **trastornos de la conducta** y el **trastorno de oposición desafiante** son diagnósticos psiquiátricos específicos cuyas definiciones incluyen una conducta violenta (tabla 139.1). Se asocian a otros trastornos, como el TDAH (v. cap. 49), y aumentan la vulnerabilidad del adolescente a la delincuencia juvenil, el consumo o abuso de sustancias tóxicas, la promiscuidad sexual, la conducta delictiva en la edad adulta, la privación de libertad o el trastorno de personalidad antisocial. Otros factores de riesgo concurrentes para la violencia juvenil son el uso de esteroides anabolizantes, los tatuajes de bandas juveniles, la creencia en la muerte prematura propia, el consumo de alcohol preadolescente y la reclusión en un centro de detención para jóvenes.

## DIAGNÓSTICO

La valoración de un adolescente en riesgo o con antecedentes de presentar o padecer una conducta violenta debe ser parte de la visita de control de salud de todos los adolescentes. Las respuestas a las preguntas sobre la participación reciente en una pelea física, el hecho de llevar armas o la existencia de armas de fuego en el entorno familiar y la preocupación del adolescente por su seguridad pueden indicar que existe un problema que exige una valoración más profunda. La regla mnemotécnica **FISTS** ayuda a estructurar la valoración (tabla 139.2). Los factores adicionales de malos tratos físicos o abuso sexual, los problemas graves en la escuela, el rendimiento deficiente y el absentismo escolar, los múltiples episodios de traumatismos, el consumo de sustancias y los síntomas asociados a enfermedades psiquiátricas son indicaciones para que el adolescente sea valorado por un especialista en salud mental. En el caso de traumatismos agudos, las víctimas de agresiones no siempre son sinceras sobre las circunstancias que provocaron sus lesiones por temor a represalias o a la intervención de la policía. La prioridad terapéutica es la estabilización de las lesiones y la obtención de pruebas forenses en caso de agresiones sexuales. Sin embargo, después de cumplir esta prioridad se deberá valorar una serie de cuestiones más exhaustivas acerca de la agresión.

**Tabla 139.1** Trastorno de oposición desafiante, trastorno de la conducta y delincuencia juvenil

CATEGORÍAS DE TRASTORNO PSQUIÁTRICO		
Trastorno de oposición desafiante	Trastorno de la conducta	Categoría legal de delincuencia juvenil
Patrón recidivante de comportamiento de oposición, hostil, desafiante y desobediente frente a las figuras de autoridad que condiciona un efecto adverso considerable sobre el rendimiento (p. ej., social, académico, laboral)	Patrón persistente o repetido de comportamiento que viola los derechos básicos de los demás o las principales normas o reglas sociales clave aplicables a la edad del paciente	Infracciones ilegales para la edad; actos ilícitos
Ejemplos: perder los nervios, discutir con los adultos, desafiar o negarse a cumplir las normas o solicitudes de los adultos, comportamiento molesto, culpabilización de los demás, actitud irritable, resentida o rencorosa	Ejemplos: peleas físicas, engaños, robos, destrucción de la propiedad, amenaza o daño físico real a personas o animales, conducción sin permiso, prostitución, violación (aunque no se considere así en el sistema legal)	Ejemplos: arrestos o juicios únicos o múltiples por cualquiera de las siguientes razones: robo, destrucción de la propiedad, amenaza o daño físico a personas o animales, conducción sin permiso, prostitución o violación
Diagnosticado por un psiquiatra	Diagnosticado por un psiquiatra	Adjudicado por el sistema legal

De Greydanus DE, Pratt HD, Patel DR, et al.: The rebellious adolescent, *Pediatr Clin North Am* 44:1460, 1997.

## TRATAMIENTO

Cuando el paciente sufre lesiones agudas secundarias a una agresión violenta, el plan terapéutico deberá seguir las pautas establecidas por el protocolo modelo de la American Academy of Pediatrics, que incluye la estabilización de las lesiones, su evaluación y tratamiento, la valoración de las circunstancias de la agresión, la evaluación y el apoyo psicológicos, la evaluación por los servicios sociales sobre las circunstancias que rodearon a la agresión y un plan terapéutico sobre el alta, que se diseña para proteger al adolescente de episodios posteriores de lesiones, prevenir las represalias y minimizar el desarrollo de discapacidad psicológica. Tanto las víctimas como los testigos de violencia están en situación de riesgo de sufrir un trastorno de estrés posttraumático, así como una conducta futura agresiva o violenta. El uso de un enfoque da **atención informada sobre el trauma** permite a los profesionales ayudar a las víctimas y los testigos a desarrollar vínculos que favorezcan la recuperación y la capacidad de adaptación. Los **programas de intervención sobre la violencia de base hospitalaria** se han demostrado satisfactorios para prestar apoyo a los jóvenes que ha sufrido una lesión violenta en el servicio de urgencias, en el hospital o en el ámbito comunitario.

Se usan múltiples modalidades terapéuticas de forma simultánea para tratar a los adolescentes con conductas persistentes de violencia y agresividad. Se utilizan desde la terapia cognitivo-conductual, que implica a la persona y a la familia, hasta intervenciones familiares específicas (educación de los padres, tratamiento multisistémico) y farmacoterapia. El tratamiento de las

enfermedades concurrentes, como el TDAH, la depresión, la ansiedad y el consumo de sustancias, parece reducir la conducta agresiva.

## PREVENCIÓN

La OMS establece un enfoque multifactorial para la prevención, con consideración de estrategias de educación parental y desarrollo en la primera infancia, estrategias de desarrollo de capacidades académicas y sociales en el ámbito escolar, estrategias para jóvenes expuestos a mayor riesgo de episodios de violencia, o ya implicados en ellos, y estrategias basadas en relaciones, comunitarias y sociales (tabla 139.3). Los enfoques de **educación parental y desarrollo en la primera infancia** se concentran en trabajar con las familias para favorecer un entorno de crianza no violento, a través de visitas a los domicilios y constitución de grupos de padres, así como en enseñarles a estos estrategias de afrontamiento y modos de resolución no violenta de conflictos para todos los niños y familiares. Las **estrategias de desarrollo de capacidades académicas y sociales en el ámbito escolar** se centran más en los familiares y en los compañeros de los estudiantes, especialmente en aquellos que pueden desencadenar respuestas agresivas o violentas. Las soluciones consisten en la mejora de las habilidades de afrontamiento o de solución de problemas en casos de acoso escolar, mediación de compañeros, prevención de la violencia de pareja y programas extracurriculares. Las **estrategias para jóvenes expuestos a mayor riesgo de episodios de violencia, o ya implicados en ellos** incluyen abordajes terapéuticos de salud mental, servicios de atención a víctimas de delitos, capacitación profesional, tutoría e intervenciones en pandillas o bandas. Estos jóvenes son los más expuestos a repetir un acto violento o a ser privados de libertad en el futuro. Las **estrategias comunitarias y sociales** incluyen acciones de defensa y legislativas más amplias, así como cambios en las normas culturales hacia las conductas violentas. Una estrategia de prevención concreta puede englobar varios enfoques, como las recomendaciones sobre prevención del uso de armas de fuego que incluyan mejores seguros en las armas, educación pública y defensa legislativa. Otros esfuerzos se dirigen hacia la creación de una base de datos nacional para seguir y definir el problema de la violencia juvenil. El **National Violent Death Reporting System** recopila y analiza los datos sobre muertes violentas procedentes de 40 estados y pretende mejorar la vigilancia de las tendencias actuales, compartir la información entre los distintos estados, establecer una colaboración entre organizaciones estatales y comunitarias, y desarrollar e implementar programas de prevención e intervención. Los Centers for Disease Control and Prevention describen algunos programas concretos que han tenido éxito y resumen el contenido de los mismos en su página web ([www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)).

**Tabla 139.2** Regla mnemotécnica FISTS para valorar el riesgo de violencia de un adolescente

F: Peleas ( <i>Fighting</i> )	(¿En cuántas peleas estuviste implicado/a el año pasado? ¿Cuál fue la última?)
I: Lesiones ( <i>Injuries</i> )	(¿Te has lesionado alguna vez? ¿Has lesionado a alguien alguna vez?)
S: Sexo ( <i>Sex</i> )	(¿Te pega tu pareja? ¿Pegas a tu pareja? ¿Te han forzado alguna vez a tener relaciones sexuales?)
T: Amenazas ( <i>Threats</i> )	(¿Te ha amenazado alguien con un arma? ¿Qué ocurrió? ¿Ha cambiado algo para que te sientas más seguro/a?)
S: Defensa propia ( <i>Self-defense</i> )	(¿Qué haces si alguien intenta pelear contigo? ¿Has llevado alguna vez un arma como medio de defensa personal?)

La regla mnemotécnica FISTS se ha adaptado con la autorización de la Association of American Medical Colleges. Alpert EJ, Sege RD, Bradshaw YS. Interpersonal violence and the education of physicians. Acad Med 72:S41-S50, 1997.

**Tabla 139.3** Estrategias de la OMS de prevención de la violencia entre los jóvenes

ESTRATEGIAS	CONTEXTO/PROGRAMAS	EFICACIA
Estrategias de educación parental y desarrollo en la primera infancia	Programas de visitas domiciliarias Programas de educación parental Programas de desarrollo en la primera infancia	?
Estrategias de desarrollo de capacidades académicas y sociales en el ámbito escolar	Desarrollo de capacidades vitales y sociales Prevención del acoso ( <i>bullying</i> ) Programas de enriquecimiento académico Programas de prevención de la violencia de pareja Incentivos económicos para adolescentes que asisten a clase Mediación de los compañeros Actividades extracurriculares y de tiempo de ocio estructuradas	+
Estrategias para jóvenes expuestos a mayor riesgo de episodios de violencia, o ya implicados en ellos	Abordajes terapéuticos Capacitación profesional Tutoría Programas de prevención de la violencia de bandas y callejera	+
Estrategias basadas en relaciones, comunitarias y sociales	Vigilancia policial en zonas críticas Vigilancia policial orientada a la comunidad y los problemas Reducción del acceso a las bebidas alcohólicas y a su consumo problemático Programas de control de drogas Reducción del acceso a las armas de fuego y a su uso ilícito Modificación espacial y rehabilitación urbana Desconcentración de la pobreza	+

+, Resultado prometedor (estrategias que incluyen 1 o más programas avalados por al menos 1 estudio que demuestre prevención de la comisión y/o padecimiento de actos de violencia juvenil, o al menos 2 estudios que demuestren cambios positivos en los riesgos o los factores de protección clave en lo relativo a la violencia juvenil).

?, Resultado dudoso por evidencias insuficientes (estrategias que incluyen 1 o más programas de estrategia dudosa).

+/-, Dudoso por obtención de resultados variables (estrategias para las cuales la evidencia es variable; algunos programas tienen un significativo efecto positivo sobre la violencia juvenil, mientras que otros tienen un significativo efecto negativo).

De World Health Organization (WHO) Library Cataloguing-in Publication Data, Preventing youth violence: an overview of the evidence, 2015.

## Capítulo 140

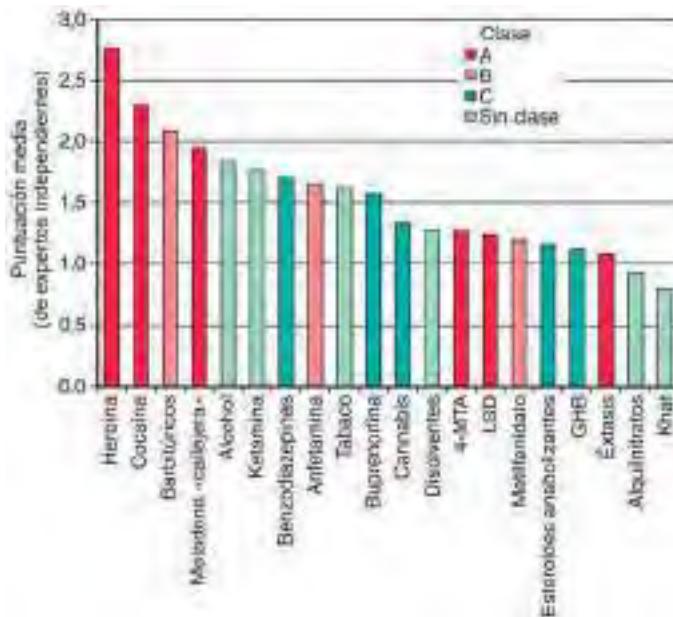
# Abuso de sustancias

Cora Collette Breuner

Aunque existen variaciones en los porcentajes dependiendo del país y de la cultura, una proporción importante de los adolescentes consumirán sustancias, tales como alcohol, tabaco, marihuana natural y sintética, opiáceos y estimulantes. Sus reacciones al exponerse a estas sustancias y las consecuencias derivadas están influidas por una compleja interacción entre el desarrollo biológico y psicosocial, los mensajes ambientales, la legalidad y las actitudes sociales. La posibilidad de que se produzcan resultados adversos, incluso con el uso ocasional en adolescentes, como accidentes de tráfico y otras lesiones, es una justificación suficiente para considerar que cualquier consumo de drogas en los adolescentes comporta un riesgo considerable.

Las personas que inician el consumo de drogas a una edad temprana corren un mayor riesgo de volverse adictos que quienes prueban las drogas al principio de la edad adulta. El consumo de drogas en los adolescentes más jóvenes puede actuar como un sustituto para el desarrollo de estrategias de afrontamiento apropiadas para la edad y aumentar la vulnerabilidad para una toma de decisiones inadecuada. El primer consumo de las drogas más utilizadas (el alcohol) se produce antes de los 18 años, con un 88% de las personas que refieren haber consumido alcohol por primera vez antes de los 21 años de edad, que es la edad legal para beber en EE.UU. Es interesante reseñar que los inhalantes se han identificado como una droga de inicio popular para los jóvenes de 8.º grado de secundaria (13-14 años).

Cuando el consumo de drogas comienza a alterar negativamente el funcionamiento de los adolescentes en la escuela y en casa, y se observan conductas de riesgo, la intervención está justificada. El consumo preocupante de drogas es un fenómeno generalizado, que infiltra todos los segmentos socioeconómicos y culturales de la población. Es uno de los problemas de salud pública más costosos y difíciles a los que se enfrentan todas las sociedades y culturas. El profesional clínico se enfrenta al reto de identificar a los jóvenes en situación de riesgo de consumo de sustancias y ofrecer una intervención temprana. El desafío para la comunidad y la sociedad es la creación de normas que disminuyan la probabilidad de que se produzcan

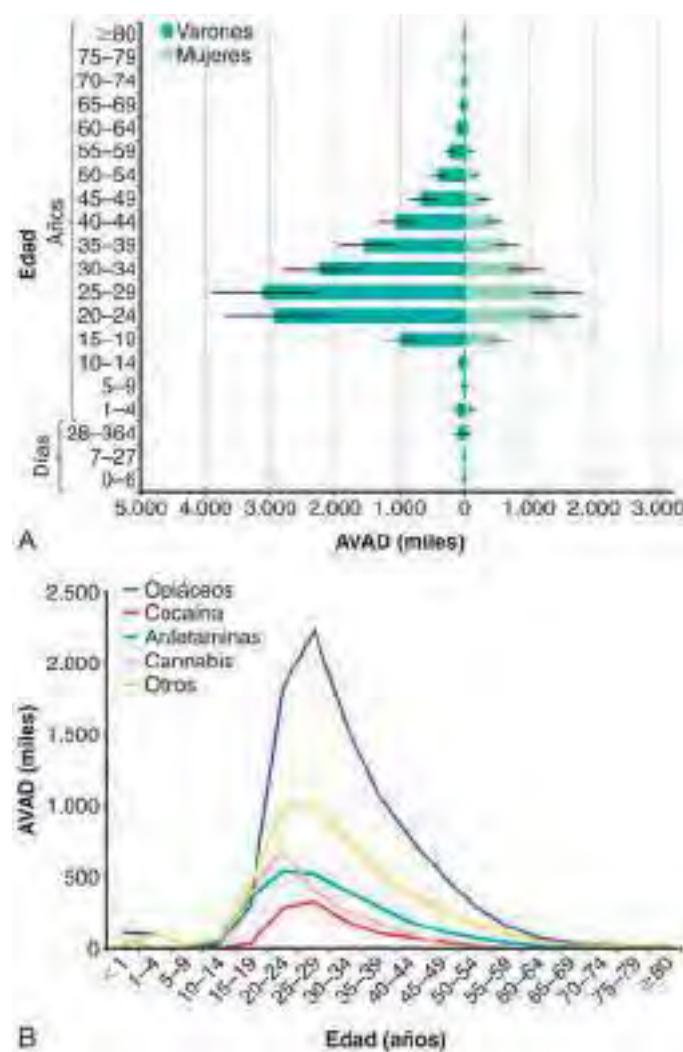


**Fig. 140.1** Puntuaciones medias de efectos perjudiciales para 20 sustancias según un panel de expertos, basadas en 3 criterios: perjuicio físico al consumidor, potencial de dependencia y efecto sobre la familia, la comunidad y la sociedad. La clasificación según la Misuse of Drugs Act se muestra por el color de cada barra, cuando resulta apropiado. Las drogas de clase A se consideran potencialmente las más peligrosas y las de clase C, las menos peligrosas. (De Nutt D, King LA, Saulsbury W, et al: Development of a rational scale to access the harm of drugs of potential misuse, Lancet 369:1047-1053, 2007.)

resultados adversos para la salud de los adolescentes, así como promover y facilitar oportunidades a los adolescentes para elegir opciones más saludables y seguras. Identificar las drogas más *lesivas*, y en ocasiones centrar la atención en la *reducción del daño* con o sin abstinencia, es un enfoque moderno destacado en materia de consumo de sustancias en los adolescentes (figs. 140.1 y 140.2).

### ETIOLOGÍA

El consumo de sustancias tiene orígenes multifactoriales (fig. 140.3). Los factores biológicos, como la predisposición genética, están bien establecidos. Conductas como rebeldía, mal rendimiento escolar, delincuencia, actividad criminal y rasgos de la personalidad como baja autoestima, ansiedad y falta de autocontrol suelen asociarse con el inicio del consumo de drogas o suelen precederlo. Los trastornos psiquiátricos a menudo coexisten con el consumo de sustancias en la adolescencia. Los trastornos de la conducta y los trastornos de personalidad antisocial son los diagnósticos más frecuentes que coexisten con el consumo de sustancias, sobre todo en los varones. Los adolescentes con depresión (v. cap. 39), trastorno por déficit de atención (v. cap. 49), ansiedad (v. cap. 38) y trastornos alimentarios (v. cap. 41) presentan tasas elevadas de consumo de sustancias. Los factores determinantes del consumo y abuso de sustancias en la adolescencia se han explicado con varios modelos teóricos, que incluyen factores individuales, las relaciones importantes con otras personas y también factores comunitarios o del entorno. Los modelos incorporan el equilibrio entre los factores de

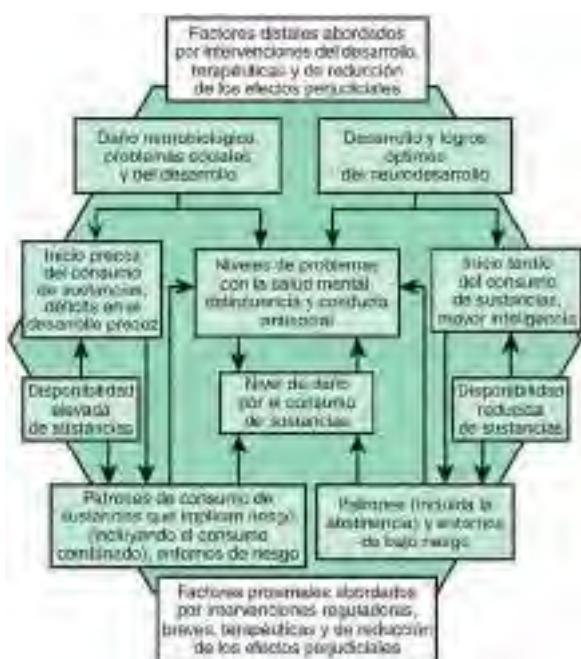


**Fig. 140.2** Carga total (en AVAD) de la dependencia de las drogas por edad y sexo en 2010. A, AVAD atribuibles a la dependencia de las drogas, por edad y sexo. B, AVAD atribuibles a la dependencia de cada tipo de droga, por edad. AVAD, Años de vida ajustados por discapacidad. (De Degenhardt L, Whitford HA, Ferreri AJ, et al: Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease study 2010. Lancet 382:1569, 2013.)

**Tabla 140.1** Valoración de la gravedad del consumo de drogas en la adolescencia

VARIABLE	0	+1	+2
Edad (años)	>15 años	<15 años	
Sexo	Varón	Mujer	
Antecedentes familiares de abuso de sustancias		Sí	
Contexto de consumo	En grupo		Solo
Estado afectivo previo al consumo	Alegre	Siempre malo	Triste
Rendimiento escolar	Bueno, mejora		Recientemente deficiente
Consumo previo a la conducción	Ninguno		Sí
Antecedentes de accidentes	Ninguno		Sí
Momento de la semana	Fines de semana	Días de la semana	
Momento del día		Al salir de clase	Antes o durante la clase
Tipo de droga	Marihuana, cerveza, vino	Alucinógenos, anfetaminas	Whisky, opiáceos, cocaína, barbitúricos

Puntuación total: 0-3, poco preocupante; 3-8, grave; 8-18, muy grave.



**Fig. 140.3** Modelo de protección y riesgo de los determinantes distales y proximales del consumo peligroso de sustancias y efectos perjudiciales relacionados. (De Toumbourou JW, Stockwell T, Neighbors C, et al.: Interventions to reduce harm associated with adolescent substance use, Lancet 369:1391-1401, 2007.)

riesgo y los factores protectores o de afrontamiento que contribuyen a las diferencias individuales entre adolescentes con factores de riesgo similares que no sufren los efectos adversos.

Los factores de riesgo para el *consumo de drogas* en la adolescencia pueden diferir de los del *abuso de drogas* en dicha etapa. El *consumo* suele relacionarse más con factores sociales y de los compañeros, mientras que el *abuso* suele depender en mayor medida de factores psicológicos y biológicos. La probabilidad de que un adolescente por lo demás normal experimente con drogas puede depender de la facilidad para conseguirlas, del valor positivo o funcional percibido, del riesgo percibido que se asocia con el consumo y de la presencia o no de limitaciones para el consumo determinadas por su sistema de valores culturales o de otro tipo relevantes. El adolescente que abusa de las drogas puede tener factores genéticos o biológicos que coexisten con la dependencia de una droga determinada para poder afrontar las actividades cotidianas.

Varias preguntas de la anamnesis pueden ayudar a determinar la gravedad del problema con las drogas mediante un sistema de valoración (tabla 140.1). Como parte de la valoración de cualquier niño o adolescente que abusa de drogas, se debe determinar el tipo de sustancia empleada (marihuana frente a heroína), las circunstancias del consumo (solo o en grupo), la frecuencia y el momento del consumo (a diario antes de clase o de forma ocasional los fines

**Tabla 140.2** Fases del abuso de sustancias en la adolescencia

FASE	DESCRIPCIÓN
1	Potencial de abuso <ul style="list-style-type: none"> <li>Menor control de los impulsos</li> <li>Necesidad de gratificación inmediata</li> <li>Disponibilidad de drogas, alcohol, inhalantes</li> <li>Necesidad de aceptación por los compañeros</li> </ul>
2	Experimentación: aprendizaje de la euforia <ul style="list-style-type: none"> <li>Uso de inhalantes, tabaco, marihuana y alcohol con amigos</li> <li>Pocas o nulas consecuencias</li> <li>Este consumo puede aumentar en los fines de semana</li> <li>Escasos cambios de conducta</li> </ul>
3	Uso habitual: búsqueda de la euforia <ul style="list-style-type: none"> <li>Consumo de otras drogas, como estimulantes, LSD, sedantes</li> <li>Cambios de conducta y algunas consecuencias</li> <li>Mayor frecuencia de uso; consumo en soledad</li> <li>Compra o robo de drogas</li> </ul>
4	Uso habitual: preocupación por el «subidón» <ul style="list-style-type: none"> <li>Consumo diario de drogas</li> <li>Pérdida de control</li> <li>Múltiples consecuencias y comportamientos de riesgo</li> <li>Alejamiento de la familia y los amigos «honestos»</li> </ul>
5	Agotamiento ( <i>burnout</i> ): el consumo de drogas se percibe como algo normal <ul style="list-style-type: none"> <li>Adicción cruzada o consumo de varias sustancias</li> <li>Culpa, retraimiento, vergüenza, remordimiento, depresión</li> <li>Deterioro físico y mental</li> <li>Aumento de los comportamientos de riesgo, autodestrucción, suicidio</li> </ul>

de semana), el estado de salud mental actual y el estado funcional global, incluyendo hábitos de sueño y de uso de dispositivos de pantalla. También debe considerarse la fase del consumo/abuso de las drogas (tabla 140.2). Un adolescente puede pasar meses o años en la fase de experimentación, probando diversas sustancias ilegales, incluidas las drogas más frecuentes: cigarrillos, alcohol y marihuana. Hasta que el consumo con regularidad provoca consecuencias negativas (consumo problemático) no suele identificarse que el adolescente tiene un problema, ya sea por los progenitores, por los amigos, por los profesores o por un profesional sanitario. Determinados factores protectores amortiguan los factores de riesgo y ayudan a predecir el resultado a largo plazo de la experimentación. Unos padres que dan apoyo emocional y tienen una comunicación abierta con sus hijos, la participación en actividades escolares organizadas, contar con tutores o modelos a imitar fuera del hogar y el reconocimiento de la importancia de los logros académicos son ejemplos de los factores de protección destacados.

## EPIDEMIOLOGÍA

En EE.UU., las sustancias consumidas por adolescentes que más se notifican son el alcohol, el tabaco y la marihuana ([tabla 140.3](#)). La prevalencia del consumo de sustancias y las conductas de riesgo asociadas varían en función de la edad, el sexo, la raza/etnia y otros factores sociodemográficos. Los adolescentes más jóvenes suelen referir un menor consumo de drogas que los de mayor edad, excepto en el caso de los inhalantes (en 2016, el 4,4% a los 14 años, el 2,8% a los 16 años, el 1% a los 18 años). Los varones tienen tasas más elevadas de consumo de sustancias tanto legales como ilegales que las mujeres, y las diferencias más marcadas se observan en sus tasas superiores de consumo frecuente de tabaco sin humo, puros y esteroides anabolizantes. Durante muchos años, los jóvenes de 18 años de raza negra notificaron tasas de prevalencia de consumo de casi todas las drogas, a lo largo de su vida, anuales, mensuales y diarias, inferiores a las de sus coetáneos de raza blanca o hispanos. No obstante, este dato tiene menor vigencia en la actualidad, época en la que el consumo de drogas entre la población negra es similar al de otros grupos.

La distribución del consumo anual de marihuana por raza/etnia varía según las edades (grupos de 14, 16 y 18 años). En los tres grupos, la prevalencia es mayor entre estudiantes hispanos. Las diferencias en dicha prevalencia son proporcionalmente mayores en el grupo de 14 años de edad (13% para los hispanos, 7,8% para los blancos), algo menores en el de 16 años (27% para los hispanos y 24% para los blancos) y apenas significativas en el de 18 años (37% para los hispanos y 35% para los blancos). Los afroamericanos quedan comprendidos entre los hispanos y los blancos en los dos primeros grupos, mientras que quedan ligeramente por debajo de ellos en el de 18 años (35%).

El número de estudiantes de 18 años que refirieron haber consumido fármacos psicoterápicos dispensados con receta, incluidos anfetaminas, sedantes (barbitúricos), tranquilizantes y opiáceos distintos de la heroína, disminuyó en 2016 ([tabla 140.4](#)). Las prevalencias respectivas sobre el consumo durante toda la vida, anual o mensual fueron del 18, 12 y 5,4%, lo que indica que una sustancial proporción de los adolescentes aún hace uso no médico de estos fármacos dispensados con receta. Los adolescentes de entornos rurales son más propensos que los de entornos urbanos a consumir fármacos recetados sin motivos médicos; este consumo se asocia a un deterioro del estado de salud, con episodios de depresión mayor y con el consumo de otras drogas (marihuana, cocaína, alucinógenos e inhalantes) y alcohol. En un estudio a gran escala sobre las exposiciones a medicamentos recetados en 16.209 adolescentes, el 52,4% eran mujeres y la edad media era de 16,6 años. Los cinco fármacos de los que se abusaba o se hacía un mal uso con mayor frecuencia fueron hidrocodona (32%), anfetaminas (18%), oxicodeona (15%), metilfenidato (14%) y tramadol (11%). Muchos de estos medicamentos los encuentran en casa de sus padres y algunos se venden sin receta (dextrometorfano, seudoefedrina), mientras que otros los compran a traficantes en la escuela o el instituto. Los adolescentes que consumen opiáceos sin motivos médicos suelen consumir otras sustancias al mismo tiempo. Las combinaciones más frecuentes de los opiáceos son con marihuana, alcohol, cocaína y tranquilizantes, por lo que corren el riesgo de sufrir graves complicaciones o sobredosis.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque las manifestaciones dependen del tipo de sustancia, los adolescentes que consumen drogas suelen acudir a la consulta sin hallazgos físicos evidentes. El consumo se detecta con más frecuencia en adolescentes que han sufrido un traumatismo, como un accidente de tráfico, lesiones por caída de la bicicleta o violencia. En situaciones de urgencia se recomienda obtener una anamnesis detallada sobre el consumo de sustancias y realizar una prueba de detección de alcohol en sangre y orina; aunque cada vez son menos populares, las sustancias ilegales conocidas como «drogas de discoteca» se deben tener en cuenta al realizar el diagnóstico diferencial de un adolescente con una alteración del nivel de conciencia ([tabla 140.5](#)). En un adolescente que acude a urgencias con una alteración del nivel de conciencia se debe descartar el consumo de drogas como parte del diagnóstico diferencial ([tabla 140.6](#)). Se recomienda el cribado del consumo de sustancias en pacientes con trastornos psiquiátricos y de la conducta. Otras manifestaciones clínicas del consumo de sustancias dependen de la vía utilizada, ya que la intravenosa se asocia a «trácticos» venosos o marcas por agujas y la inhalación nasal de drogas origina lesiones en las mucosas. Las crisis comitiales pueden ser consecuencia directa de ciertas drogas, como la cocaína, la marihuana sintética o las anfetaminas, o de un efecto de abstinencia en el caso de los barbitúricos o los tranquilizantes.

## CRIBADO DE LOS TRASTORNOS POR CONSUMO DE SUSTANCIAS

En el contexto de la asistencia primaria, el examen de salud anual permite identificar a los adolescentes con problemas de consumo o abuso de sustancias. Las preguntas directas y la valoración del rendimiento escolar, de las

relaciones familiares, así como de las actividades con los compañeros, pueden requerir entrevistas más profundas cuando se detecta algún problema en estas áreas. Además, se dispone de varios cuestionarios de autoevaluación con diversos niveles de estandarización, longitud y fiabilidad. La **regla mnemotécnica CRAFFT** (en inglés) está diseñada específicamente para el cribado del consumo de sustancias en adolescentes en asistencia primaria ([tabla 140.7](#)). Se deben establecer sólidos niveles de intimidad y confidencialidad al preguntar al adolescente sobre los aspectos específicos de su experimentación o consumo de sustancias. La entrevista de los progenitores puede ofrecer información adicional sobre los signos de alerta precoces que no se han apreciado o que el adolescente ha descartado. Algunos de estos signos de alerta precoces de consumo de sustancias por adolescentes son los cambios en el estado de ánimo, el apetito o el patrón de sueño, la disminución del interés por la escuela o del rendimiento escolar, la pérdida de peso, la conducta secretista sobre los planes sociales o la desaparición de bienes como dinero o joyas de la casa. El uso del cribado de drogas en orina se recomienda en determinadas circunstancias: 1) síntomas psiquiátricos para descartar una enfermedad concurrente o diagnósticos dobles, 2) alteraciones significativas del rendimiento escolar u otras conductas diarias, 3) accidentes frecuentes, 4) episodios frecuentes de problemas respiratorios, 5) valoración de accidentes de tráfico o lesiones graves y 6) procedimiento de control durante un programa de recuperación. La [tabla 140.8](#) muestra los tipos de pruebas más frecuentes que se suelen emplear para detectar una sustancia, junto con el periodo de retención aproximado entre consumo e identificación de la sustancia en la orina. La mayoría de los métodos iniciales de cribado usan un inmunoanálisis, como las técnicas de inmunoanálisis con multiplicación enzimática, seguido de una prueba de confirmación, como la espectrometría de masas o la cromatografía de gases, muy específicas y sensibles. Se deben tener en cuenta los resultados falsos positivos por otras sustancias, sobre todo ante discrepancias entre los hallazgos físicos y los resultados de las pruebas en orina. En 2007, la American Academy of Pediatrics (AAP) publicó unas directrices que desaconsejan firmemente el uso de pruebas de rutina en el hogar o en la escuela para detectar las drogas.

## DIAGNÓSTICO

El *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5)* ya no identifica los trastornos por consumo de sustancias como trastornos de abuso o dependencia. Se define el trastorno por consumo de sustancias como un conjunto de síntomas cognitivos, conductuales y psicológicos que indican el consumo de una sustancia por parte de un adolescente aunque existan datos que indiquen que la sustancia está perjudicando al adolescente. Incluso tras la desintoxicación, el trastorno por uso de sustancias puede producir cambios permanentes en los circuitos cerebrales, con los consiguientes cambios conductuales. Existen 11 criterios para describir cuatro categorías de patrones de conducta asociados al consumo de la sustancia: *pérdida de control, deterioro social, riesgo aumentado y criterios farmacológicos*. La 1.<sup>a</sup> categoría, la de **pérdida de control**, define a un sujeto que consume cantidades cada vez mayores de la sustancia y que manifiesta un deseo persistente de reducir el consumo, fracasando en el intento. El individuo puede dedicar una gran cantidad de tiempo a obtener la sustancia, a consumirla o a recuperarse de sus efectos, y expresa un intenso deseo por la droga, generalmente en contextos en los que la droga se encuentra disponible, como en un tipo concreto de situación social. El 2.<sup>º</sup> grupo de criterios (5-7) refleja un **deterioro social**, como la incapacidad de lograr el rendimiento esperado en la escuela, el hogar o el trabajo, el aumento de los problemas sociales y la separación de la familia. El 3.<sup>º</sup> grupo comprende dos criterios sobre la **mayor implicación en situaciones de riesgo** asociadas al consumo de la sustancia, y el 4.<sup>º</sup> grupo incluye dos criterios referentes a las **respuestas farmacológicas** (tolerancia y/o abstinencia). Según el número total de criterios presentes se clasifica el trastorno como leve, moderado o grave.

Estos criterios pueden tener limitaciones en cuanto a su aplicación en adolescentes, debido a los distintos patrones de consumo, las implicaciones para el desarrollo y otras consecuencias relacionadas con la edad. Los adolescentes que cumplen los criterios diagnósticos deben ser remitidos a un programa de tratamiento del trastorno por consumo de sustancias, salvo que el médico de atención primaria tenga una formación específica en medicina de las adicciones.

## COMPLICACIONES

El consumo de sustancias en la adolescencia se asocia a enfermedades concurrentes y a actos de delincuencia juvenil. El joven puede participar en otras conductas de alto riesgo, como robos, asaltos, tráfico de drogas o prostitución, para conseguir el dinero necesario para adquirir drogas o alcohol. El consumo habitual de cualquier droga termina disminuyendo la capacidad de juicio y se asocia a actividades sexuales no protegidas,

*El texto continúa en la página 1048*

**Tabla 140.3** Tendencias en la prevalencia anual (%) del consumo de varias drogas en estudiantes de 14, 16 y 18 años combinados.

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Cualquier droga ilegal <sup>c</sup>	20,2	19,7	23,2	27,6	31,0	33,6	34,1	32,2	31,9	31,4	31,8	30,2	28,4	27,6	27,1
Cualquier droga ilegal distinta de la marihuana <sup>c</sup>	12,0	12,0	13,6	14,6	16,4	17,0	16,8	15,8	15,6	15,3 <sup>#</sup>	16,3	14,6	13,7	13,5	13,1
Cualquier droga ilegal incluidos los inhalantes <sup>c</sup>	23,5	23,2	26,7	31,1	34,1	36,6	36,7	35,0	34,6	34,1	34,3	32,3	30,8	30,1	30,1
Marihuana/hachís	15,0	14,3	17,7	22,5	26,1	29,0	30,1	28,2	27,9	27,2	27,5	26,1	24,6	23,8	23,4
Marihuana sintética	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Inhalantes	7,6	7,8	8,9	9,6	10,2	9,9	9,1	8,5	7,9	7,7	6,9	6,1	6,2	6,7	7,0
Alucinógenos	3,8	4,1	4,8	5,2	6,6	7,2	6,9	6,3	6,1	5,4 <sup>#</sup>	6,0	4,5	4,1	4,0	3,9
LSD	3,4	3,8	4,3	4,7	5,9	6,3	6,0	5,3	5,3	4,5	4,1	2,4	1,6	1,5	1,5
Alucinógenos distintos del LSD	1,3	1,4	1,7	2,2	2,7	3,2	3,1	2,9	2,9	2,8 <sup>#</sup>	4,0	3,7	3,6	3,4	3,4
Éxtasis (MDMA) <sup>d</sup> , original	—	—	—	—	—	3,1	3,4	2,9	3,7	5,3	6,0	4,9	3,1	2,6	2,4
MDMA, revisada	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Salvia (Salvia divinorum)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Cocaína	2,2	2,1	2,3	2,8	3,3	4,0	4,3	4,5	4,5	3,9	3,5	3,7	3,3	3,5	3,5
Crack	1,0	1,1	1,2	1,5	1,8	2,0	2,1	2,4	2,2	2,1	1,8	2,0	1,8	1,7	1,6
Otros tipos de cocaína	2,0	1,8	2,0	2,3	2,8	3,4	3,7	3,7	4,0	3,3	3,0	3,1	2,8	3,1	3,0
Heroína	0,5	0,6	0,6	0,9	1,2	1,3	1,3	1,2	1,3	1,3	0,9	1,0	0,8	0,9	0,8
Con aguja	—	—	—	—	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Sin aguja	—	—	—	—	0,9	0,9	1,0	0,9	1,0	1,1	0,7	0,7	0,6	0,7	0,7
Oxicodona	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2,7	3,2	3,3	3,4
Hidrocodona/paracetamol	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6,0	6,6	5,8	5,7
Anfetaminas <sup>c</sup>	7,5	7,3	8,4	9,1	10,0	10,4	10,1	9,3	9,0	9,2	9,6	8,9	8,0	7,6	7,0
Metilfenidato	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4,2	3,8	3,5	3,6	3,3
Anfetaminas combinadas	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Metanfetamina	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4,1	3,5	3,4	3,2	3,0	2,6
Sales de baño (estimulantes sintéticos)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Tranquilizantes	2,8	2,8	2,9	3,1	3,7	4,1	4,1	4,4	4,4	4,5 <sup>#</sup>	5,5	5,3	4,8	4,8	4,7
Medicamentos para la tos/el resfriado dispensados sin receta	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Flunitrazepam	—	—	—	—	—	1,1	1,1	1,1	0,8	0,7	0,9 <sup>#</sup>	0,8	0,8	0,9	0,8
GHB <sup>b</sup>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	14	1,2	1,2	1,2	1,1	0,8
Ketamina <sup>b</sup>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2,0	1,9	2,0	1,7	1,3	1,0
Alcohol	67,4	66,3 <sup>#</sup>	59,7	60,5	60,4	61,4	59,7	59,0	59,3	58,2	55,3	54,4	54,0	51,9	51,9
Borracheras	35,8	34,3	34,3	35,0	35,9	36,7	36,9	35,5	36,0	35,9	35,0	32,1	31,2	32,5	30,8
Bebidas alcohólicas saborizadas	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	44,5	43,9	—
Bebidas alcohólicas que contienen cafeína	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Vapeo	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Vapeo de nicotina	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Vapeo de marihuana	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Vapeo solo de saborizantes	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Productos solubles del tabaco	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Snus	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Esteroides	1,2	1,1	1,0	1,2	1,3	1,1	1,2	1,3	1,7	1,9	2,0	2,0	1,7	1,6	1,3

	MÁXIMO CAMBIO EN EL AÑO 2017										MENOR CAMBIO EN EL AÑO 2017			
	CAMBIO 2016-2017					Cambio absoluto			Cambio proporcional <sup>a</sup>		Cambio absoluto	Cambio proporcional <sup>a</sup>		
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Cambios	Cambios
Cualquier droga ilegal <sup>c</sup>	25,8	24,8	24,9	25,9	27,3	27,6	27,1	28,6 <sup>f</sup>	27,2	26,8	25,3	26,5	+1,2	-0,7
Cualquier droga ilegal distinta de la marihuana <sup>c</sup>	12,7	12,4	11,9	11,6	11,8	11,3	10,8	11,4 <sup>d</sup>	10,9	10,5	9,7	9,4	-0,3	-1,5 ss
Cualquier droga ilegal incluidos los inhalantes <sup>c</sup>	28,7	27,6	27,6	28,5	29,7	29,8	29,0	30,5 <sup>f</sup>	28,5	28,4	26,3	28,3	+2,0 ss	-0,6
Marihuana/hachís	22,0	21,4	21,5	22,9	24,5	25,0	24,7	25,8	24,2	23,7	22,6	23,9	+1,3 s	-6,2 ss
Marihuana sintética	-	-	-	-	-	-	-	8,0	6,4	4,8	4,2	3,1	-0,4 s	-5,2 ss
Inhalantes	6,9	6,4	6,4	6,1	6,0	5,0	4,5	3,8	3,6	3,2	2,6	2,9	+0,2	-7,3 ss
Alucinógenos	3,6	3,8	3,8	3,5	3,8	3,7	3,2	3,1	2,8	2,8	2,8	2,7	0,0	-3,2 ss
LSD	1,4	1,7	1,9	1,6	1,8	1,8	1,6	1,6	1,7	1,9	2,0	2,1	+0,1	-4,3 ss
Éxtasis (MDMA) <sup>d</sup> , original	2,7	3,0	2,9	3,0	3,8	3,7	2,5	2,8	2,2	-	-	-	-	-67,5
MDMA, revisada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Salvia (Salvia divinorum)	-	-	-	-	3,5	3,6	2,7	2,3	1,4	1,2	1,2	0,9	-0,3 ss	-2,7 ss
Cocaína	3,5	3,4	2,9	2,5	2,2	2,0	1,9	1,8	1,6	1,7	1,4	1,6	+0,2	-2,9 ss
Crack	1,5	1,5	1,3	1,2	1,1	1,0	0,9	0,8	0,7	0,8	0,6	0,7	+0,1	-1,7 ss
Otros tipos de cocaína	3,1	2,9	2,6	2,6	2,1	1,9	1,7	1,7	1,5	1,5	1,5	1,2	+0,1	-2,7 ss
Heroína	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,7	0,6	0,6	0,5	0,4	0,3	0,3	0,0	-1,0 ss
Con aguja	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3	0,2	-0,5 ss
Sin aguja	0,6	0,7	0,6	0,5	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3	0,2	0,0	-0,9 ss
Oxicodona	3,5	3,4	3,9	3,8	3,4	2,9	2,9	2,4	2,3	2,1	1,9	-0,2	-2,0 ss	-51,6
Hidrocodona/paracetamol	6,3	6,2	6,1	6,5	5,9	5,1	4,3	3,7	3,0	2,5	1,8	1,3	-0,5	-5,2 ss
Anfetaminas <sup>c</sup>	6,8	6,5	5,8	5,9	6,2	5,9	5,6	7,0 <sup>f</sup>	6,6	6,2	5,4	5,0	-0,4	-1,6 ss
Metilfenidato	3,5	2,8	2,6	2,5	2,2	2,1	1,7	1,7	1,5	1,4	1,1	0,8	-0,2	-3,4 ss
Anfetaminas combinadas	-	-	4,3	4,3	4,5	4,1	4,4	4,4	4,1	4,5	3,9	3,5	-0,3	-80,5
Metanfetamina	2,0	1,4	1,3	1,3	1,2	1,0	1,0	0,8	0,8	0,6	0,5	0,5	0,0	-10,3
Sales de baño (estimulantes sintéticos)	-	-	-	-	-	-	-	0,9	0,9	0,8	0,8	0,8	-0,3 s	-3,6 ss
Tranquilizantes	4,6	4,5	4,3	4,5	4,4	3,9	3,7	3,3	3,4	3,4	3,5	3,6	+0,1	-1,9 ss
Medicamentos para la tos/el resfriado dispensados sin receta	5,4	5,0	4,7	5,2	4,8	4,4	4,0	3,2	3,1	3,2	3,0	-0,2	-2,4 ss	-44,4
Flunitrazepam	0,7	0,8	0,6	0,8	0,9	0,7	0,6	0,5	0,5	0,7	0,5	-0,2 s	-0,5 ss	-50,4
GHB <sup>b</sup>	0,9	0,7	0,9	0,8	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ketamina <sup>b</sup>	1,1	1,0	1,2	1,3	1,2	1,2	-	-	-	-	-	-	-	-

(Continúa)

**Tabla 140.3** Tendencias en la prevalencia anual (%) del consumo de varias drogas en estudiantes de 14, 16 y 18 años combinados. (*cont.*)

Sinus	-	-	-	-	-	5,6	4,8	4,1	3,8	3,6	<u>2,6</u>	-1,0 sss	-3,0 sss	-53,9	-	-
Esteroides	13	11	11	10	09	09	09	09	10	08	08	00	-1,2 sss	-61,3	00	+2,9

**Notas:** «*–*» indica que no hay datos disponibles; «*tb*» indica un cambio en el texto de la pregunta. Cuando se produce un cambio en una pregunta, los valores máximos tras ese cambio se usan para calcular el valor del año máximo relacionado con la diferencia anual.

Los valores en negrita equivalen a los valores máximos desde 1991. Los valores en cursiva corresponden al valor máximo antes del cambio de redacción. Los valores subrayados corresponden al valor más bajo desde un valor máximo reciente.

Cualquier contradicción aparente entre la estimación de cambio y las estimaciones de prevalencia para los 2 años más recientes es debida al redondeo. El cambio proporcional es el porcentaje en el que el año más reciente se desvió del año máximo (o del año menor) para la droga en cuestión. Así pues, si una droga tenía una prevalencia del 20% en el año máximo y esa cifra de significación se diferenció en las estimaciones de prevalencia para los 2 años más recientes es debida al redondeo.

b) La pregunta dejó de formularse a estudiantes de 14 y 16 años en 2012. La prevalencia disminuyó al 10% en el año más reciente, ello relefjaba una disminución proporcional de 50%.

En 2013, para las preguntas sobre el consumo de anfetaminas, el texto se incluyó en 2 de los formularios para estudiantes de 14 y 10 años, y en 4 de los planteados a estudiantes de 10 años. Esos cambios se reflejan en los índices de consumo de cualquier droga ilegal. Los datos aquí presentados solo comprenden los formularios modificados a partir de 2013. En 2014, el texto fue modificado en 1 de los formularios de reuniones destinadas a estudiantes de 14, 16 y 18 años para incluir el término *anfetínicos* en la descripción. Los restantes formularios fueron modificados en 2015.

De Johnston LD, Miech RA, O'Malley PM, et al; Monitoring the Future national survey results on drug use: 1975-2017. Overview, key findings on adolescent drug use. *Ann Arbor* 2018, Institute for Social Research, University of Michigan, Ann Arbor, MI.

of Michigan. [http://www.monitoringthefuture.org/pubs/monographs/mft\\_overview2017.pdf](http://www.monitoringthefuture.org/pubs/monographs/mft_overview2017.pdf)

**Tabla 140.4** Fármacos con receta de los que se abusa con frecuencia

<sup>1</sup> Los titulares de los bienes y sus administradores tienen la obligación de informar a los titulares de los derechos de autor de su uso ilícito observado por personal de seguridad y de proceder a su remoción. Los titulares de los derechos de autor tienen la obligación de denunciar al fiscal y al juez cualquier actividad que les sea contrario a la legislación en materia de derechos de autor.

**Tabla 140.5** Nombres frecuentes y características principales de las drogas de discoteca usadas con fines recreativos

	<b>MDMA</b>	<b>Efedrina</b>	<b>γ-HIDROXIBUTIRATO</b>	<b>γ-BUTIROLACTONA</b>	<b>1,4-BUTANEDIOL</b>	<b>KETAMINA</b>	<b>FLUNITRAZEPAM</b>	<b>NITRITOS</b>	<b>SALES DE BAÑO</b>
Nombre común	Éxtasis, XTC, E, X, Adán, droga del abrazo, Molly	Éxtasis verde, combustible verde, vigor	Éxtasis líquido, jabón, Georgia homeboy	Nitroglicerina azul, longevidad, revivant, revitalizador de pinocha, la GH, gamma G, nitro, insom-X, refuerzo, aguardiente, vigorizante	Thunder nectar, serenidad, extracto de pinocha, zen, alegría, revitalizador, aguardiente, vigorizante	K, especial K, vitamina K, ket, khat	Rufis, círculos, rofis, rib, roches, rocha, pastas, píldora del olvido, R2, valium mexicano	Poppers, afrodisíaco, bananas, TNT	Rayo blanco, ola de marfil, nube 9, zoom, fiebre blanca
Duración de la acción	4-6 h	4-6 h		1,5-3,5 h	1,5-3,5 h	1-3 h	6-12 h	Minutos	2-8 h
Semivida de eliminación	8-9 h	5-7 h		27 min	ND	ND	2 h	9-25 h	ND
Concentración plasmática máxima	1-3 h	2-3 h		20-60 min*	15-45 min	20 min	1 h	Segundos	Variable
Dependencia física	No	No		Sí	Sí	No	Sí	No	Sí
Antídoto	No	No		No	No	No	Sí	No	Benzodiazepinas
Lista de la DEA	I	Ninguna	III	Ninguna	Ninguna	III	IV	Ninguna	I
Detección con pruebas toxicológicas habituales	Sí†	No		No	No	No‡	No‡	No	En proceso
Mejor método de detección (intervalo de tiempo)	CG/EM (4 h-2 días)	CG/EM (4 h-2 días)		CG/EM (1-12 h)	CG/EM (1-12 h)	CG/EM (1 d/a)	CG/EM (1-12 h)	CG/EM (1-12 h)	CG/EM (1-12 h)

\*Depende de la dosis.

†Concentraciones que son suficientemente altas para producir resultados positivos para anfetaminas debido a reacciones cruzadas.

‡El flunitraepam puede dar resultados positivos para benzodiazepinas; la ketamina puede dar resultados positivos para fenciclidina.

CG/EM, cromatografía de gases/espectrometría de masas; DEA, Drug Enforcement Agency, actualmente revisa la posibilidad de incluir el flunitraepam en la lista de la Controlled Substance Act estadounidense.

La duración, la semivida y la concentración plasmática máxima difieren probablemente después de dosis altas o seguidas debido a una cinética no lineal; ND, no determinado en seres humanos.

Modificada de Ricaurte GA, McCann UD: Recognition and management of complications of new recreational drug use, Lancet 365:2137-2145, 2005.

**Tabla 140.6** Síndromes tóxicos más frecuentes**SÍNDROMES ANTICOLINÉRGICOS**

Signos habituales	Estado confusional con habla farfullante, taquicardia, piel seca y con rubefacción, midriasis, mioclonía, ligera hipertermia, retención urinaria y disminución de los ruidos intestinales. Pueden producirse crisis comiciales y arritmias en casos graves
Causas frecuentes	Antihistamínicos, antiparkinsonianos, atropina, escopolamina, amantadina, antipsicóticos, antidepressivos, espasmolíticos, midriáticos, relajantes musculares y muchas plantas (sobre todo <i>Datura stramonium</i> y <i>Amanita muscaria</i> )

**SÍNDROMES SIMPATICOMIMÉTICOS**

Signos habituales	Delirios, paranoia, taquicardia (o bradicardia si el fármaco es un agonista $\alpha$ -adrenérgico puro), hipertensión, hiperpirexia, diaforesis, piloerección, midriasis e hiperreflexia. En casos graves se pueden observar crisis comiciales, hipotensión y arritmias
Causas frecuentes	Cocaína, anfetamina, metanfetamina (y sus derivados 3,4-metilendioxianfetamina, 3,4-metilendioximetanfetamina, 3,4-metilendioxietanfetamina y 2,5-dimetoxi-4-bromoanfetamina), algunas formas de marihuana sintética, y descongestionantes nasales de venta sin receta (fenilpropanolamina, efedrina y seudoefedrina). En las sobredosis de cafeína y teofilina se producen hallazgos similares, salvo los signos psiquiátricos orgánicos, por liberación de catecolaminas

**INTOXICACIÓN POR OPIÁCEOS, SEDANTES O ETANOL**

Signos habituales	Coma, depresión respiratoria, miosis, hipotensión, bradicardia, hipotermia, edema pulmonar, disminución de los ruidos intestinales, hiperreflexia y marcas de punción. Se pueden producir crisis comiciales tras la sobredosis de algunos narcóticos, sobre todo el propoxifeno
Causas frecuentes	Narcóticos, barbitúricos, benzodiazepinas, etoclororovinol, glutetimida, metiprilon, metacualona, meprobamato, etanol, clonidina y guanabenz

**SÍNDROMES COLINÉRGICOS**

Signos habituales	Confusión, depresión del sistema nervioso central, debilidad, salivación, lagrimeo, incontinencia fecal o urinaria, cólicos intestinales, vómitos, diaforesis, fasciculaciones musculares, edema pulmonar, miosis, bradicardia o taquicardia y convulsiones
Causas frecuentes	Insecticidas organofosforados y carbamatos, fisostigmina, edrofonio y algunas setas

De Kulig K: Initial management of ingestions of toxic substances, *N Engl J Med* 326:1678, 1992. © 1992 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.

**Tabla 140.7** Regla mnemotécnica CRAFFT

- ¿Ha ido alguna vez en un Coche conducido por alguien (o usted mismo) que estuviera de «subidón» o que hubiera consumido alcohol o drogas?
- ¿Ha utilizado alguna vez alcohol o drogas para Relajarse, sentirse mejor o ser aceptado?
- ¿Ha consumido drogas o alcohol alguna vez mientras estaba solo (en inglés, *Alone*)?
- ¿Se ha olvidado (en inglés, *Forget*) alguna vez de las cosas que hizo mientras estaba bajo los efectos del alcohol o las drogas?
- ¿Le han dicho sus amigos (en inglés, *Friends*) o su Familia alguna vez que debería dejar de consumir drogas o de beber?
- ¿Ha tenido alguna vez problemas (en inglés, *Troubles*) por consumir alcohol o drogas?

Del Center for Adolescent Substance Abuse Research (CeASAR). The CRAFFT Screening Interview. © John R. Knight, MD, Boston Children's Hospital, 2015.

**Tabla 140.8** Pruebas de cribado en orina de las drogas de uso habitual en la adolescencia

DROGA	METABOLITO PRINCIPAL	INICIAL	PRIMERA CONFIRMACIÓN	SEGUNDA CONFIRMACIÓN	TIEMPO DE RETENCIÓN APROXIMADO
Alcohol (sangre)	Acetaldehído	CG	IA		7-10 h
Alcohol (orina)	Acetaldehído	CG	IA		10-13 h
Anfetaminas		CCF	IA	CG, CG/EM	48 h
Barbitúricos		IA	CCF	CG, CG/EM	Duración corta (24 h); duración larga (2-3 semanas)
Benzodiazepinas		IA	CCF	CG, CG/EM	3 días
Cannabinoides	Carboximetabolitos e hidroximetabolitos	IA	CCF	CG/EM	3-10 días (consumidor ocasional); 1-2 meses (consumidor crónico)
Cocaína	Benzoilecgonina	IA	CCF	CG/EM	2-4 días
Metacualona	Metabolitos hidroxilados	CCF	IA	CG/EM	2 semanas
Opiáceos					
Heroína	Morfina Glucurónido	IA	CCF	CG, CG/EM	2 días
Morfina	Morfina Glucurónido	IA	CCF	CG, CG/EM	2 días
Codeína	Morfina Glucurónido	IA	CCF	CG, CG/EM	2 días
Fenciclidina		CCF	IA	CG, CG/EM	2 días

CCF, cromatografía en capa fina; CG, cromatografía de gases; EM, espectrometría de masas; IA, inmunoanálisis.

Modificada de Drugs of abuse—urine screening [physician information sheet]. Los Angeles, Pacific Toxicology. De MacKenzie RG, Kipke MD: Substance use and abuse. En Friedman SB, Fisher M, Schonberg SK, editors: Comprehensive adolescent health care, St Louis, 1998, Mosby.

con riesgo de embarazo o de adquisición de infecciones de transmisión sexual, incluido el VIH, además de aumentar el riesgo de violencia física y traumatismos. El consumo de alcohol y drogas se relaciona estrechamente con los traumatismos en la población adolescente. Varios estudios sobre las víctimas adolescentes de traumatismos han identificado cannabinoides y cocaína en muestras de sangre y orina en un porcentaje significativo de casos (40%), además de alcohol, que es más frecuente. Cualquier sustancia inyectada se asocia a riesgo de contraer hepatitis B y C, así como VIH (v. cap. 302).

## TRATAMIENTO

El abuso de drogas entre los adolescentes es un problema complejo que requiere un enfoque multidisciplinario que atienda a las necesidades de la persona, no solamente al consumo de drogas. Los principios fundamentales para el tratamiento consisten en la accesibilidad del tratamiento, la utilización de un enfoque multidisciplinario, el empleo de asesoramiento individual o de grupo, la provisión de servicios de salud mental, el control del consumo de drogas durante el tratamiento y la comprensión de que la recuperación del abuso/adicción de drogas puede involucrar múltiples recaídas. Para la mayoría de los pacientes, permanecer en tratamiento durante un período mínimo de 3 meses se traducirá en una mejora significativa.

## PRONÓSTICO

En los adolescentes consumidores de drogas que son remitidos a un programa terapéutico, los resultados dependen directamente de la asistencia regular a grupos postratamiento. En los varones con problemas del aprendizaje o trastornos de la conducta, estos resultados son peores que en los compañeros sin dichos trastornos. Los patrones de uso de los compañeros y el consumo de los padres tienen una gran influencia en la evolución de los varones, mientras que en las mujeres influyen otros factores, como la autoestima y la ansiedad. La cronicidad del consumo de sustancias obliga a tener en cuenta siempre el riesgo de **recaída** durante el control tras el tratamiento, y se debe buscar la ayuda de un profesional sanitario especializado en el tratamiento de las adicciones.

## PREVENCIÓN

Prevenir el uso de drogas entre los niños y adolescentes requiere esfuerzos de profilaxis dirigidos a nivel individual, familiar, escolar y comunitario. El National Institute on Drug Abuse (NIDA), perteneciente a los U.S. National Institutes of Health, ha identificado los principios esenciales de los programas de prevención exitosos. Los programas deben mejorar los *factores de protección* (apoyo de los padres) y reducir los *factores de riesgo* (autocontrol deficiente), abordar todas las formas de abuso de drogas (legales e ilegales), ocuparse del tipo o tipos específicos de abuso de drogas en una comunidad identificada y ser culturalmente competentes para mejorar la eficacia (tabla 140.9). Los períodos de mayor riesgo para el consumo de sustancias en niños y adolescentes corresponden a las transiciones de la vida, como el paso de la escuela primaria a la intermedia o de la escuela intermedia a la secundaria. Los programas de prevención deben dirigirse a estas épocas de gran intensidad emocional y social para los adolescentes con el fin de anticipar adecuadamente el posible consumo o abuso de sustancias. Varios ejemplos de programas eficaces de prevención del abuso de drogas basados en la investigación, con diversas estrategias, se recogen en las páginas web en la investigación, con diversas estrategias, se recogen en las páginas web

**Tabla 140.9** Ámbitos de factores de riesgo y protectores para la prevención del abuso de sustancias

FACTORES DE RIESGO	ÁMBITO	FACTORES PROTECTORES
Conducta agresiva temprana	Individual	Autocontrol
Ausencia de supervisión de los padres	Familia	Vigilancia de los padres
Abuso de sustancias	Compañeros	Competencia académica
Disponibilidad de drogas	Colegio	Políticas antidroga
Pobreza	Comunidad	Estrecha relación con el vecindario

Del National Institute on Drug Abuse: *Preventing drug use among children and adolescents. A research based guide for parents, educators, and community leaders*. NIH Pub No 04-4212(B), ed 2, Bethesda, MD, 2003, NIDA.

del NIDA ([www.drugabuse.gov](http://www.drugabuse.gov)) y del Center for Substance Abuse Prevention ([www.prevention.samhsa.gov](http://www.prevention.samhsa.gov)).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 140.1 Alcohol

Cora Collette Breuner

El alcohol es la sustancia de abuso más consumida por la juventud estadounidense, y una elevada proporción de los que consumen alcohol también fuman tabaco y utilizan otras drogas, si bien las cifras a este respecto parecen tender a la baja. Según el estudio de 2016 **Monitoring the Future** (MTF), el 19,9% (porcentaje que antes era del 27,6%) de los jóvenes de 16 años admite haber consumido alcohol en los últimos 30 días. El inicio precoz del consumo de alcohol eleva el riesgo de padecer diversos problemas asociados al desarrollo durante la adolescencia y, con frecuencia, es un indicador de futuro uso de sustancias. El consumo de alcohol por parte de niños, adolescentes y adultos jóvenes tiene importantes consecuencias negativas para ellos, sus familias, la comunidad en la que viven y la sociedad en su conjunto. El consumo de alcohol a edad temprana provoca numerosos y graves problemas sanitarios y sociales, tales como accidentes de tráfico (la principal causa de mortalidad en jóvenes que beben), suicidio, violencia interpersonal (p. ej., homicidios, agresiones, violaciones), lesiones no intencionadas, como quemaduras, caídas y ahogamientos; deterioro cerebral; dependencia del alcohol; actividades sexuales de riesgo; problemas en el estudio, e intoxicación por alcohol o drogas. Como promedio, en EE.UU., el alcohol está implicado como factor causal en la muerte de unos 4.300 jóvenes al año, cuyas vidas se ven acortadas en una media de 60 años.

Según la encuesta del año 2015 sobre conductas de riesgo en los jóvenes (YRBS, por sus siglas inglesas), de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), el 63,2% de los estudiantes tomaron al menos 1 bebida alcohólica al menos 1 día de su vida (es decir, que habían probado el alcohol). La prevalencia del hecho de haber bebido alcohol alguna vez entre las chicas estudiantes era mayor (65,3%) que entre los estudiantes varones (61,4%); en chicas estudiantes de raza negra (57,9%) e hispanas (68,6%) era mayor que en estudiantes varones de raza negra (51%) e hispanos (63,4%), respectivamente, y en chicas estudiantes de 15 años (53%) era mayor que en estudiantes varones (48,9%) de la misma edad.

La prevalencia de haber bebido alcohol alguna vez era mayor en estudiantes blancos (65,3%) e hispanos (65,9%) que en estudiantes de raza negra (54,4%), en las chicas estudiantes de raza blanca (66,7%) e hispanas (68,6%) era mayor que en las de raza negra (57,9%), y en los estudiantes varones blancos (64%) e hispanos (63,4%) era mayor que en los de raza negra (51%).

Por otra parte, dicha prevalencia fue superior en estudiantes de 16 (60,8%), 17 (70,3%) y 18 (73,3%) años que en los de 15 años (50,8%); en las chicas estudiantes de 17 (72,1%) y 18 (75,2%) años que en las de 15 años (53%), y en los estudiantes varones de 16 (58,8%), 17 (68,7%) y 18 (71,5%) que en los de 15 años (48,9%).

Existen múltiples factores que pueden afectar al riesgo de que el adolescente joven desarrolle un problema relacionado con la bebida a una edad temprana (tabla 140.10). La tercera parte de los estudiantes de los últimos cursos de enseñanza secundaria admiten combinar conductas de bebida con otras de riesgo, como conducir o consumir otras sustancias. La **ingesta**

**Tabla 140.10** Factores de riesgo para el desarrollo de un problema de alcoholismo en adolescentes

### FACTORES DE RIESGO FAMILIARES

- Escasa supervisión de los progenitores
- Escasa comunicación entre el adolescente y los progenitores
- Conflictos familiares
- Disciplina familiar severa o inconstante
- Progenitor con problemas con el alcohol o las drogas

### FACTORES DE RIESGO INDIVIDUALES

- Mal control de los impulsos
- Inestabilidad emocional
- Conductas de búsqueda de emoción
- Problemas conductuales
- Percepción de que el riesgo de beber es bajo
- Inicio en la bebida antes de los 14 años

**compulsiva de alcohol** sigue siendo especialmente problemática entre los adolescentes mayores y los adultos jóvenes. El 31% de los estudiantes de los últimos cursos de secundaria refieren haber tomado 5 o más bebidas seguidas en los últimos 30 días. El consumo es mayor entre los varones (23,8%) que entre las mujeres (19,8%), y es mayor también entre los blancos (24,0%) y los hispanos (24,2%) que entre los afroamericanos (12,4%). Los adolescentes con patrones de ingesta compulsiva de alcohol son más propensos a sufrir agresiones, implicarse en conductas sexuales de alto riesgo, tener problemas académicos y sufrir lesiones que los adolescentes sin dichos patrones.

El alcohol contribuye a más **muertes** de personas jóvenes en EE.UU. que todas las drogas ilegales juntas. En los estudios sobre víctimas adolescentes de traumatismos, el alcohol está presente en un 32-45% de los ingresos hospitalarios. Los accidentes de tráfico son el tipo de incidente más frecuente asociado con el consumo de alcohol, pero las lesiones pueden ser de muchos tipos, incluso las heridas autoinfligidas.

Es común mezclar el alcohol con bebidas energéticas (cafeína, taurina, azúcares), lo que puede dar lugar a una serie de conductas negativas asociadas al alcohol. La cafeína puede contrarrestar los efectos sedantes del alcohol, haciendo que se consuma más alcohol y que no se tenga la percepción de estar ebrio, lo que provoca conductas peligrosas como conducir bebido. También se pueden dar comportamientos agresivos, como violaciones, y lesiones producidas en accidentes de tráfico, entre otras. Se han descrito sobredosis tanto por alcohol como por cafeína.

## FARMACOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

El alcohol (alcohol etílico o etanol) se absorbe con rapidez en el estómago y es transportado al hígado, donde se metaboliza por dos vías. La principal vía metabólica contribuye a una síntesis excesiva de triglicéridos, un fenómeno responsable del **hígado graso**, incluso en personas bien nutridas. Cuando los hepatocitos se llenan de grasa se produce necrosis, lo que desencadena un proceso inflamatorio (**hepatitis alcohólica**), seguido de fibrosis, la característica fundamental de la **cirrosis**. La afectación inicial del hígado puede dar lugar a una elevación de la  $\gamma$ -glutamiltransferasa (GGT) transpeptidasa y de la glutámico-pirúvico transaminasa sérica (alanina transaminasa). La segunda vía metabólica, que se utiliza cuando la concentración de alcohol en suero es alta, supone la participación del sistema enzimático microsómico hepático, en el que el cofactor es la nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato reducida. El efecto neto de la activación de esta vía consiste en disminuir el metabolismo de los fármacos que comparten este sistema y permitir su acumulación y potenciar el efecto y posiblemente su toxicidad.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El alcohol actúa principalmente como depresor del sistema nervioso central (SNC). Provoca euforia, inestabilidad, verborrea y trastornos de la memoria reciente, y eleva el umbral del dolor. La capacidad del alcohol de producir vasodilatación e hipotermia también es de mecanismo central. Con cifras séricas muy altas aparece depresión respiratoria. Su efecto inhibidor sobre la liberación de la hormona antidiurética hipofisaria justifica su efecto diurético. Las complicaciones gastrointestinales (GI) del consumo de alcohol pueden surgir tras una única ingesta de gran volumen. La más frecuente es la **gastritis erosiva** aguda, que cursa con dolor epigástrico, anorexia, vómitos y presencia de sangre oculta en heces. Con menos frecuencia, la causa de vómitos y de dolor en el mesogastrostrio medio es una **pancreatitis** aguda de origen alcohólico, un diagnóstico que se confirma al detectarse una elevación de la amilasa y la lipasa séricas.

## DIAGNÓSTICO

Los contextos de asistencia primaria ofrecen la oportunidad de realizar el cribado del consumo de alcohol o de problemas de conducta por esta causa en adolescentes. Los instrumentos de cribado breve sobre el alcohol como las pruebas CRAFFT (v. tabla 140.7) o AUDIT (test para la identificación de trastornos por consumo de alcohol, tabla 140.11) ofrecen un buen rendimiento en un contexto clínico como técnicas para identificar los trastornos por consumo de alcohol. Una puntuación a partir de 8 en el cuestionario AUDIT identifica a las personas que beben en exceso y que se beneficiarían de reducir o interrumpir la bebida. Los adolescentes que están en las primeras fases de consumo de alcohol presentan pocos signos físicos. El consumo reciente de alcohol puede reflejarse en una elevación de las concentraciones de la GGT y de la aspartato transaminasa.

En los contextos de atención primaria, el **síndrome de sobredosis alcohólica** debe sospecharse ante cualquier adolescente que parezca desorientado, letárgico o comatoso. Aunque el olor característico del alcohol ayuda a realizar el diagnóstico, se recomienda confirmarlo con un análisis de sangre. Cuando los valores de alcoholemia superan los 200 mg/dl, el adolescente puede morir, y los superiores a 500 mg/dl (dosis letal media) suelen ser letales. Cuando el grado de depresión parezca excesivo para la alcoholemia observada, se deben valorar posibles traumatismos

<b>Tabla 140.11</b>		Test para la identificación de trastornos por consumo de alcohol (AUDIT)
<b>PUNTUACIÓN (0-4)*</b>		
1. ¿Con qué frecuencia consumes bebidas alcohólicas?	Nunca (0) a más de 4 veces a la semana (4)	
2. ¿Cuántas bebidas alcohólicas consumes normalmente en un día típico?	Una o dos (0) a más de diez (4)	
3. ¿Con qué frecuencia te tomas 6 o más bebidas alcohólicas en una sola ocasión?	Nunca (0) a diariamente o casi a diario (4)	
4. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, has sido incapaz de parar de beber una vez que habías empezado?	Nunca (0) a diariamente o casi a diario (4)	
5. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, no pudiste atender tus obligaciones porque habías bebido?	Nunca (0) a diariamente o casi a diario (4)	
6. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, has necesitado beber en ayunas para recuperarte después de haber bebido mucho el día anterior?	Nunca (0) a diariamente o casi a diario (4)	
7. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, has tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido?	Nunca (0) a diariamente o casi a diario (4)	
8. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, no has podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque habías estado bebiendo?	Nunca (0) a diariamente o casi a diario (4)	
9. ¿Tú o alguna otra persona habéis resultado heridos porque habías bebido?	No (0) a sí, durante el último año (4)	
10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario ha mostrado preocupación por tu consumo de alcohol o te ha sugerido que dejes de beber?	No (0) a sí, durante el último año (4)	

\*Puntuación  $\geq 8$  = problema con la bebida.

De Schuckit MA: Alcohol-use disorders, Lancet 373:492-500, 2009.

craneoencefálicos, hipoglucemias o ingestas de otras drogas como posibles factores de confusión.

## TRATAMIENTO

El mecanismo habitual de fallecimiento por sobredosis de alcohol es la **depresión respiratoria**, por lo que se debe suministrar soporte ventilatorio artificial hasta que el hígado pueda eliminar una cantidad de alcohol suficiente del organismo. En un paciente sin alcoholismo se suelen tardar 20 horas para reducir la alcoholemia de 400 mg/dl a cero. Se debe plantear la dialisis cuando la alcoholemia sea mayor de 400 mg/dl. Como seguimiento del tratamiento agudo, está indicada la remisión a un centro para el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol. El asesoramiento en grupo o individualizado y la intervención educativa multifamiliar han resultado ser intervenciones bastante eficaces para los adolescentes.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 140.2 Tabaco y dispositivos electrónicos liberadores de nicotina

Brian P. Jenssen

### CIGARRILLOS

El consumo y la adicción al tabaco casi siempre empiezan en la infancia o la adolescencia, periodo en el que el cerebro presenta una sensibilidad aumentada a la adicción a la nicotina. Casi el 90% de los fumadores adultos empiezan a fumar antes de los 18 años. Los factores asociados con el consumo de tabaco en los jóvenes son la exposición a fumadores (amigos, progenitores),

la disponibilidad del tabaco, el bajo nivel socioeconómico, el bajo rendimiento escolar, la baja autoestima, la falta de percepción del riesgo de su consumo y la carencia de aptitudes para resistirse a las influencias del consumo de tabaco.

Entre 2011 y 2017, en el conjunto de estudiantes de enseñanza secundaria estadounidenses, el consumo continuado de cigarrillos descendió de un 15,8 a un 7,6%. No obstante, en el mismo periodo el uso de cigarrillos electrónicos y de narguile o *hookah* (pipa de agua para fumar tabaco) aumentó de forma significativa en estudiantes de enseñanza secundaria y bachillerato. Los puros (7,7%) y los cigarrillos (7,6%) fueron el segundo y el tercer producto más utilizados por los estudiantes de bachillerato, seguidos del tabaco sin humo (5,5%), la pipa de agua (3,3%) y el tabaco de pipa (0,8%).

El consumo de tabaco se asocia a otras conductas de alto riesgo. Los adolescentes que fuman tienen más probabilidades que los no fumadores de consumir alcohol y de participar en relaciones sexuales sin protección, son 8 veces más propensos a consumir marihuana y tienen 22 veces más probabilidades de consumir cocaína.

El tabaco es consumido por adolescentes de todas las regiones del mundo, aunque la forma de tabaco que se utiliza es diferente. En América y Europa, fumar cigarrillos es la forma predominante de consumo de tabaco, seguida de los puros y el tabaco sin humo; en el Mediterráneo Oriental, el uso del narguile es prevalente; en el sudeste de Asia se consumen productos de tabaco sin humo; en el Pacífico Occidental, la nuez de betel se masca con el tabaco; y en África se consume tabaco en pipa, esnifado y en hojas enrolladas. Entre los adolescentes de países con rentas bajas y medias está aumentando el consumo de cigarrillos.

## FARMACOLOGÍA

La **nicotina** es el principal ingrediente activo de los cigarrillos y es adictiva. La nicotina se absorbe en distintas localizaciones del organismo, incluidos los pulmones, la piel, el tubo digestivo y las mucosas nasal y oral. La acción de la nicotina es mediada por los receptores nicotínicos de acetilcolina localizados en zonas no colinérgicas presinápticas y postsinápticas del encéfalo y aumenta los niveles de dopamina. La nicotina también estimula las glándulas suprarrenales para liberar adrenalina, lo que provoca un aumento inmediato de la presión arterial, la respiración y la frecuencia cardíaca. La dosis de nicotina que es liberada a quien fuma un cigarrillo depende de diversos factores, incluyendo las características de las caladas. Un fumador suele dar 10 caladas en un intervalo de 5 minutos y absorbe 1-2 mg de nicotina (rango de 0,5 a 3 mg). La **cotinina**, el principal metabolito de la nicotina, tiene una semivida biológica de 19-24 horas y se puede detectar en la orina, el suero y la saliva.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los cigarrillos están diseñados para ser adictivos y provocan enfermedades que acortan la vida en la mitad de sus consumidores a largo plazo. En EE.UU., se estima que unas 480.000 muertes al año son atribuibles al consumo de tabaco, responsable por lo demás de 1 de cada 5 muertes y de 1 de cada 3 muertes por cáncer. El consumo de cigarrillos tiene importantes consecuencias negativas para la salud de los adolescentes y los adultos jóvenes, tales como mayor prevalencia de tos crónica, la producción de espeso, las sibilancias y el agravamiento del asma. El consumo de tabaco durante la gestación se asocia a incremento de la morbilidad prenatal y perinatal, generando o agudizando los riesgos de parto prematuro, bajo peso al nacer, malformaciones congénitas, mortalidad y síndrome de la muerte súbita del lactante (SMSL). Los adolescentes que intentan dejar de fumar pueden tener síntomas de **abstinencia**, como irritabilidad, disminución de la concentración, aumento del apetito y deseo intenso de fumar.

## CIGARRILLOS ELECTRÓNICOS

Los cigarrillos electrónicos, también llamados **dispositivos electrónicos de liberación de nicotina (DELN)**, son dispositivos manuales que producen un aerosol creado a partir de una solución de nicotina, compuestos químicos saborizantes, propilenglicol y, a menudo, otros componentes desconocidos y no indicados en la publicidad del producto. Existe una amplia variabilidad en cuanto a la terminología, el diseño y las tecnologías usadas en su fabricación, con varias denominaciones alternativas, como e-cigs, puros electrónicos, narguiles electrónicos, vaporizadores personales, vapeadores o dispositivos de vapeo. La industria continúa desarrollando nuevos productos, como el dispositivo JUUL, que contiene nicotina pero que puede ser no reconocido como producto de tabaco por los adolescentes. Se ha constatado que los singulares sabores de las soluciones de este tipo de dispositivos, la mayoría de los cuales recuerdan a los de las golosinas y resultan atractivos para los niños, pueden conducir a los jóvenes a la experimentación, el consumo habitual y la adicción.

Entre sus efectos adversos se cuentan tos seca, irritación de garganta y neumonía lipoidea. Los usuarios «pasivos» pueden verse afectados de forma indirecta por el aerosol residual (debido a los restos de nicotina y de otros compuestos químicos que quedan en las superficies), en el que se han

detectado restos de agentes tóxicos, como la propia nicotina, carcinógenos y partículas metálicas. Han aumentado las tasas de intoxicación aguda por nicotina, por exposición involuntaria de niños a la solución contenida en los cigarrillos electrónicos con alto contenido en nicotina. Estudios desarrollados en adolescentes apuntan a una firme asociación entre el uso inicial de cigarrillos electrónicos y la progresión al consumo de cigarrillos tradicionales. Los cigarrillos electrónicos pueden contribuir al ulterior consumo de tabaco, por la adicción a la nicotina y por la normalización de las conductas relacionadas con el hecho de fumar.

Los cigarrillos electrónicos no están aprobados por la U.S. Food and Drug Administration (FDA), y no han demostrado que sean seguros ni eficaces como ayuda para dejar de fumar. Salvo que la calidad de la evidencia mejore, los fumadores adolescentes interesados en dejar el hábito debe recurrir y ser derivados a tratamientos basados en la evidencia. En agosto de 2016, la FDA concluyó una disposición, en virtud de la cual su autoridad reguladora se hacía extensiva a todos los productos de tabaco, incluidos los cigarrillos electrónicos, afectando a la forma en la que estos productos son fabricados, comercializados y vendidos. Dicha disposición exige que los fabricantes notifiquen los componentes del producto y los sometan a la supervisión de la agencia antes de su comercialización, para que dicha comercialización pueda ser autorizada. No obstante, en 2017, la FDA retrasó la entrada en vigor de esta disposición hasta 2022, permitiendo que los cigarrillos electrónicos continúan comercializándose (a partir de abril de 2019), sin supervisión previa.

## PIPA DE AGUA

Para fumar en pipa de agua (narguile o *hookah*) se utiliza un tabaco especialmente tratado, que presenta diferentes sabores. Crecientes evidencias indican que la pipa de agua puede conllevar riesgos para la salud comparables a los de los cigarrillos, incluyendo la dependencia de la nicotina. Estudios de estimulación con uso del narguile, realizados tanto en humanos como con máquinas, demostraron de manera sistemática que el contenido del humo y la exposición a agentes tóxicos, como monóxido de carbono, alquitrán y nicotina, son al menos comparables a los de los cigarrillos. La exposición pasiva al humo de la pipa de agua puede, por otro lado, suponer un riesgo para la salud de los no fumadores expuestos a él.

## TRATAMIENTO

Las intervenciones de prevención del tabaquismo realizadas en entornos pediátricos, que incluyen encuentros individuales o conexión a materiales educativos, pueden reducir el riesgo de empezar a fumar de los niños en edad escolar y los adolescentes. Los mensajes transmitidos en estas intervenciones deben ser claros, pertinentes en el plano personal y apropiados a cada edad. Es posible que los adolescentes respondan mejor a los efectos del tabaco sobre la apariencia personal, la capacidad respiratoria o el rendimiento en los deportes, la ineficacia como medio de perder peso, el coste económico de la adicción al tabaco o los recursos comerciales engañosos manejados por la industria del tabaco.

La estrategia destinada a lograr que los adolescentes dejen de fumar comprende el método de las 5 Aes (*Ask* [preguntar], *Advise* [aconsejar], *Assess* [evaluar], *Assist* [ayudar] y *Arrange* [organizar]) y la terapia de reemplazo de la nicotina (TRN) en los adictos con motivación suficiente para dejar de fumar. Los expertos recomiendan el método de las 5 Aes, aunque las pruebas de eficacia en los adolescentes son limitadas. Los estudios con parches de TRN en adolescentes sugieren un efecto positivo en la reducción de los síntomas de abstinencia. El tratamiento farmacológico debería combinarse con terapia conductual para conseguir tasas mayores de abandono y menores de recaída. En una serie limitada de estudios se ha descrito una tasa de abandono del 15% a los 3 y 6 meses. La TRN está también disponible en forma de chicles, inhaladores, aerosol nasal, comprimidos para disolver en la boca o microcomprimidos (**tabla 140.12**). Medicamentos como el bupropión y la vareniclina mejoran los índices de abandono del consumo de tabaco en adultos, pero no están aprobados por la FDA para adolescentes menores de 18 años. Estudios preliminares en adolescentes muestran la eficacia de dosis de 150 mg 2 veces/día de bupropión para dejar de fumar. En estudios de vigilancia posteriores a la comercialización realizados en pacientes que tomaban bupropión y vareniclina, se han notificado casos de ideas suicidas y suicidio.

Los profesionales clínicos pediatras pueden vincular a los pacientes a intervenciones conductuales eficaces, que incluyen atención telefónica, mensajes de texto, aplicaciones de móvil, internet y recursos de base comunitaria. Un servicio telefónico gratuito (1-800-QUIT-NOW) ha demostrado su eficacia en la mejora de las tasas de abandono del consumo de tabaco.

El servicio gratuito de mensajes de texto Smokefree TXT, ofrecido por el National Cancer Institute, va dirigido a los adolescentes con objeto de que comiencen a dejar de fumar, mediante mensajes de texto que reciben a diario. Los adolescentes pueden darse de alta por internet (teen.smokefree.gov) o mandando un mensaje de texto con la palabra QUIT a iQUIT (47848).

**Tabla 140.12** Tratamientos farmacológicos para dejar de fumar disponibles en EE.UU.

TIPO DE TRATAMIENTO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS DISPONIBLES	DOSIS EN ADULTOS APROBADA POR LA FDA <sup>†</sup>	ACCESIBILIDAD	ESTUDIADO EN ADOLESCENTES	CUÁNDO DEJAR DE FUMAR
<b>TERAPIA DE REEMPLAZO DE LA NICOTINA</b>						
Chicle <sup>‡</sup>	Nicorette	2 mg, 4 mg	La dosis de 4 mg debe indicarse en pacientes que fuman ≥25 cigarrillos/día; en los demás casos, usar la dosis de 2 mg 1-6 semanas: 1 pastilla cada 1-2 h 7-9 semanas: 1 pastilla cada 2-4 h 10-12 semanas: 1 pastilla cada 4-8 h	Sin receta	Sí	
Inhalador	Nicotrol Inhaler	4 mg	6-16 cartuchos/día hasta 12 semanas	Con receta	No	
Comprimidos	Commit, Nicorette mini	2 mg, 4 mg	La dosis de 4 mg debe indicarse en los pacientes que fuman en los primeros 30 min después de levantarse; en los demás casos, usar la dosis de 2 mg 1-6 semanas: 1 comp. cada 1-2 h 7-9 semanas: 1 comp. cada 2-4 h 10-12 semanas: 1 comp. cada 4-8 h	Sin receta	No	Antes de comenzar con la terapia de reemplazo de la nicotina
Aerosol nasal	Nicotrol NS	0,5 mg por pulverización	1-2 pulverizaciones/h hasta un máximo de 80/día	Con receta	Sí	
Parche transdérmico <sup>‡</sup>	NicoDerm CQ	7, 14, 21 mg/24 h	Para pacientes que fuman >10 cigarrillos/día: Paso 1: un parche de 21 mg/día durante las semanas 1-6 Paso 2: un parche de 14 mg/día durante las semanas 7-8 Paso 3: un parche de 7 mg/día durante las semanas 9-10 Para pacientes que fuman <10 cigarrillos/día: comenzar con el parche de 14 mg/día durante 6 semanas, seguido del parche de 7 mg durante 2 semanas	Sin receta	Sí	
<b>TRATAMIENTOS SIN NICOTINA</b>						
Bupropión SR <sup>‡</sup>	Zyban	Comprimidos de liberación retardada de 150 mg	150 mg v.o. por la mañana los 3 primeros días; luego aumentar a 150 mg v.o. dos veces al día	Con receta	Sí	Una semana después de haber comenzado el tratamiento
Vareniclina	Chantix	Comprimidos de 0,5 y 1 mg	0,5 mg v.o. por la mañana los 3 primeros días; luego aumentar a 0,5 mg v.o. dos veces al día durante 4 días, y finalmente a 1 mg v.o. dos veces al día	Con receta	No	

<sup>†</sup>Ninguno está aprobado por la FDA para su uso en menores de 18 años.<sup>‡</sup>Existen genéricos disponibles.De JP Karpinski et al.: Smoking cessation treatment for adolescents, *J Pediatr Pharmacol Ther* 15 (4):249–260, 2010.  
v.o., vía oral

Existe otra aplicación de telefonía móvil, QuitSTART, que funciona como una guía que ayuda a los adolescentes a controlar la ansiedad y el estado de ánimo, ofrece consejos y hace un seguimiento de los intentos de abandono del consumo. El programa **Not-On-Tobacco (NOT)**, de la American Lung Association, es un modelo de recomendaciones reconocido a nivel nacional para que los adolescentes dejen de fumar ([v. \[www.lung.org\]\(http://www.lung.org\)](http://www.lung.org)).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

### 140.3 Marihuana

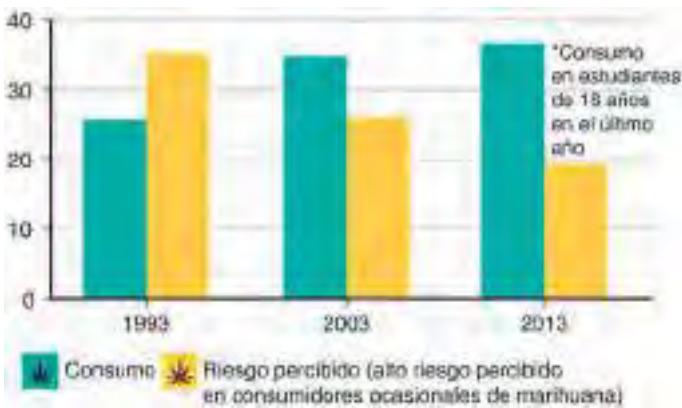
Cora Collette Breuner

La marihuana (*cannabis*, «hierba», «hachís», «chocolate») deriva de la planta del cáñamo *Cannabis sativa* y es la droga ilícita consumida con más frecuencia. Su principal compuesto químico activo, el tetrahidrocannabinol (THC), es responsable de sus propiedades alucinógenas. El THC se absorbe con rapidez por vía nasal u oral, produciendo el máximo efecto subjetivo a los 10 minutos y a la hora, respectivamente. La marihuana se suele fumar en forma de cigarrillo («porro» o «peta») o en pipa. Aunque el contenido

varía notablemente, cada cigarrillo contiene un 8-10% de THC. Otra forma popular de fumar marihuana consiste en llenar un cigarrillo vacío con esta sustancia. Los productos de la marihuana (aceite de hachís, hojas) también se usan en ciertos dispositivos de vapeo o con narguiles. El **hachís** es la resina de THC concentrada en un líquido o aceite negro pegajoso. Aunque el consumo de marihuana ha disminuido en la última década, el 23,1% de los escolares estadounidenses de secundaria refieren haberla consumido al menos una vez en los últimos 30 días, y el consumo habitual de marihuana es mayor entre los varones afroamericanos y los estudiantes de último curso de secundaria. El 8% de los estudiantes refieren haber probado la marihuana antes de los 13 años, con una variación de entre el 4,3% y el 18,5% según el estado, lo que indica la necesidad de implantar iniciativas de prevención precoz. Los pacientes que viven en estados en los que el uso médico de la marihuana es legal refieren un mayor uso de productos «comestibles» a base de cannabis. Es importante reconocer que, a medida que el potencial daño percibido disminuye, el consumo de marihuana aumenta (Fig. 140.4).

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Además de los efectos «deseados» de euforia y ánimo, la marihuana puede alterar la memoria reciente, disminuir la capacidad para realizar tareas que precisan una atención dividida (p. ej., en la conducción) y causar una pérdida



**Fig. 140.4** A medida que el perjuicio percibido de la marihuana disminuye, su consumo aumenta. El 36,4% de consumidores registrado en 2013 equivale a unos 11 estudiantes en una clase promedio (De NIH National Institute on Drug Abuse.)

**Tabla 140.13** Efectos adversos agudos y crónicos del consumo de cannabis

#### EFFECTOS ADVERSOS AGUDOS

- Ansiedad y pánico, sobre todo en los que consumen por primera vez
- Síntomas psicóticos (en dosis altas)
- Accidentes de tráfico si se conduce en estado de intoxicación

#### EFFECTOS ADVERSOS CRÓNICOS

- Síndrome de dependencia del cannabis (en 1 de cada 10 consumidores)
- Bronquitis crónica y alteración de la función respiratoria en los fumadores habituales
- Síntomas psicóticos y trastornos en los consumidores de grandes cantidades, sobre todo aquellos con antecedentes de síntomas psicóticos o con antecedentes familiares de estos trastornos
- Fracaso escolar en los adolescentes que son consumidores habituales
- Deterioro cognitivo sutil en los que consumen a diario durante 10 años o más

De Hall W, Degenhardt L: Adverse health effects of non-medical cannabis use, Lancet 374:1383-1390, 2009.

de la capacidad de juicio crítico y una distorsión de la percepción del tiempo (**tabla 140.13**). En algunos casos poco frecuentes aparecen alucinaciones visuales y distorsiones corporales percibidas, aunque también pueden surgir *flashbacks* o recuerdos de alucinaciones aterradoras que se experimentaron bajo la influencia de la marihuana, que suelen asociarse a episodios de estrés o fiebre.

Fumar marihuana durante un mínimo de 4 días a la semana durante 6 meses parece provocar una supresión dependiente de la dosis de la concentración de testosterona plasmática y de la espermatogénesis, lo que originó preocupación acerca de los posibles efectos perjudiciales del consumo de marihuana antes del final del desarrollo y el crecimiento puberales. La marihuana fumada y el THC oral tienen un efecto antiemético, seguido a menudo de una estimulación del apetito, lo que justifica su uso en pacientes tratados con quimioterapia por un cáncer. Aunque se planteó un posible efecto teratógeno a partir de hallazgos en animales, no existen pruebas de estos efectos en el ser humano.

Se ha descrito un **síndrome amotivacional** en los consumidores crónicos de marihuana, que consiste en una pérdida de interés por las conductas habituales en personas de su edad; la relación causal no está clara. El consumo crónico se asocia a más ansiedad y depresión, problemas de aprendizaje, mal rendimiento laboral, hiperemesis y problemas respiratorios como faringitis, sinusitis, bronquitis y asma (v. **tabla 140.13**).

El **síndrome de hiperemesis cannabinoides** se caracteriza por episodios recurrentes de vómitos, asociados a dolor abdominal y náuseas; los pacientes que lo padecen a menudo sienten alivio tomando una ducha o un baño caliente. Se asocia a consumo de cannabis crónico (>1-2 años) y frecuente (varias veces por semana). El tratamiento comprende suspensión del consumo de marihuana, antieméticos y capsaicina tópica.

El incremento del contenido de THC en la marihuana en 5-15 veces más que en la década de 1970 justifica la observación de un **síndrome de abstinencia**, que se produce a las 24-48 horas de interrumpir el consumo. Los consumidores

de grandes cantidades sufren malestar, irritabilidad, agitación, insomnio, ansia de droga, temblor, diaforesis, sudoración nocturna y trastornos GI. Los síntomas llegan a su máxima intensidad al cuarto día y se resuelven en 10-14 días. Determinadas drogas pueden interaccionar con la marihuana para potenciar la sedación (alcohol, diazepam) o la estimulación (cocaína, anfetaminas), o comportarse como antagonistas (propranolol, difenilhidantoína).

Las intervenciones conductuales, incluida la **terapia cognitivo-conductual** (TCC) y los incentivos motivacionales, han demostrado ser eficaces para tratar la dependencia de la marihuana.

#### MARIHUANA SINTÉTICA

*Spice*, K2, payaso loco, mamba negra, llamarada solar o *funky monkey* son algunos de los nombres en argot que recibe la marihuana sintética, que consiste en una mezcla de hierbas o plantas rociadas con sustancias químicas artificiales semejantes al THC, el ingrediente psicoactivo de la marihuana. Uno de los grupos de sustancias químicas activas es el de las **carboxamidas**, que no son detectables mediante los análisis estándar utilizados para detectar el THC. En EE.UU., las sustancias químicas del *spice* se clasifican en la lista I de sustancias controladas (como la marihuana), según la Drug Enforcement Administration (DEA), por lo que su compraventa y tenencia son ilegales. Sin embargo, la marihuana sintética es la segunda droga ilegal más consumida por los estudiantes de último curso de secundaria: más de 1 de cada 10 la han consumido en el último año.

La marihuana sintética se consume fumada, mezclada con marihuana o en infusión para beber. Las sustancias químicas de la marihuana sintética afectan a los mismos receptores que el THC y producen efectos semejantes a los del cannabis, como relajación, euforia y alteraciones sensoriales. Además, son bastante frecuentes los síntomas simpaticomiméticos, causantes de una toxicidad significativa. Entre los **síntomas de intoxicación** se encuentran vómitos, taquicardia, hipertensión, hipertermia, confusión, ansiedad extrema, sudoración profusa, agitación, agresividad, disforia, alucinaciones, convulsiones, rabdomiólisis, distonía, estupor, confusión, catatonía, comportamientos zombis e isquemia miocárdica. En respuesta a la legislación que prohíbe las sustancias químicas de la marihuana sintética en los productos de venta sin receta, los fabricantes han alterado y sustituido dichas sustancias químicas para poder mantenerse en el mercado legal, lo que hace que los adolescentes sean especialmente vulnerables a sus posibles efectos sobre la salud.

La marihuana sintética no es detectada por las pruebas toxicológicas estándar, pero puede identificarse en laboratorios especializados.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 140.4 Inhalantes

Cora Collette Breuner

Los inhalantes, que están presentes en muchos productos domésticos habituales, engloban un grupo diverso de sustancias volátiles cuyos vapores se pueden inhalar para producir efectos psicoactivos. La inhalación es frecuente entre los adolescentes más jóvenes y disminuye con la edad. Los adolescentes jóvenes se sienten atraídos por estas sustancias debido a su rápido efecto, fácil disponibilidad y bajo coste. Los productos de los que se abusa como inhalantes son disolventes volátiles (disolventes para pintura, pegamento, disolventes de cigarrillos electrónicos conocidos como de goteo [*dripping*], tolueno, acetona, refrigerantes, gasolina, líquidos de limpieza, corrector líquido), aerosoles (pintura en aerosol, óxido nitroso, aerosoles para el pelo), gases (tanques de propano, líquido de mecheros), nitratos (nitratos de amilo, butilo o isobutilo, o limpiadores de cabezales de video) y propulsores como los que contienen los sifones de nata batida. Los inhalantes más populares en la población adolescente son el pegamento, los pulmentos para zapatos y la pintura en aerosol. Los diversos productos contienen un amplio rango de sustancias químicas con efectos adversos graves para la salud (**tabla 140.14**). La **inhalación** de los vapores puede realizarse utilizando una bolsa de papel que contiene un trapo impregnado de la sustancia química, aplicando el aerosol directamente en la nariz/boca o utilizando un globo, bolsa de plástico o lata de refresco rellena con los vapores. El porcentaje de adolescentes que usan inhalantes se mantiene estable. Un 5,8% de los estudiantes de secundaria refieren haber usado inhalantes alguna vez. El máximo consumo se detecta entre los estudiantes de 14-15 años, lo que sugiere orientar las estrategias preventivas hacia este grupo de edad.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los principales efectos de los inhalantes son psicoactivos (**tabla 140.15**). La intoxicación solo dura unos pocos minutos, por lo que un consumidor típico inhalará de forma repetida durante un periodo prolongado (horas)

**Tabla 140.14**

Peligros de los productos químicos encontrados en los inhalantes consumidos habitualmente

<b>Benceno</b> ( <i>presente en la gasolina</i> ): lesión de la médula ósea, alteración de la función inmunológica, aumento del riesgo de leucemia, toxicidad del sistema reproductor
<b>Butano, propano</b> ( <i>líquido de los mecheros, aerosoles para el cabello y de pintura</i> ): síndrome de muerte súbita por inhalación debido a efectos cardíacos, quemaduras graves (debido a la inflamabilidad)
<b>Cloruro de metileno</b> ( <i>en disolventes de pinturas y quitamanchas, desengrasantes</i> ): disminución de la cantidad de sangre oxigenada, cambios en la musculatura cardiaca y el ritmo cardíaco
<b>Freón</b> ( <i>usado como refrigerante y propulsor de aerosoles</i> ): síndrome de muerte súbita por inhalación, obstrucción respiratoria y muerte (enfriamiento súbito/lesión por frío de las vías respiratorias), daño hepático
<b>Nitrito de amilo, nitrito de butilo</b> ( <i>«poppers», «limpiador de cabezal de video»</i> ): síndrome de muerte súbita por inhalación, función inmunológica deprimida, lesión eritrocitaria (que interfiere en el aporte de oxígeno a los tejidos vitales)
<b>Oxido nítroso</b> ( <i>«gas de la risa»), hexano</i> : muerte por anoxia cerebral, alteración de la percepción y de la coordinación motora, pérdida de sensibilidad, espasmos de las extremidades, pérdidas de memoria por cambios de la presión arterial, depresión de la función de los músculos cardíacos
<b>Tolueno</b> ( <i>presente en la gasolina, disolventes de pinturas y quitamanchas, líquido corrector</i> ): daño cerebral (pérdida de la masa de tejido cerebral, alteración cognitiva, alteración de la marcha, pérdida de la coordinación, pérdida del equilibrio, espasmos de las extremidades, pérdida de audición y de visión), daño hepático y renal
<b>Tricloroetileno</b> ( <i>en quitamanchas, desengrasantes</i> ): síndrome de muerte súbita por inhalación, cirrosis hepática, complicaciones del sistema reproductor, daño de la audición y de la visión

**Tabla 140.15**

Estadios en el desarrollo de síntomas tras el consumo de inhalantes

ESTADIO	SÍNTOMAS
1. Excitatorio	Euforia, excitación, alegría intensa, mareo, alucinaciones, estornudos, tos, salivación excesiva, fotofobia, náuseas y vómitos, rubefacción cutánea y conducta extraña
2. Depresión precoz del SNC	Confusión, desorientación, aturdimiento, pérdida del autocontrol, acúfenos, visión doble o borrosa, calambres, cefalea, insensibilidad al dolor, palidez
3. Depresión media del SNC	Somnolencia, descoordinación muscular, disgracia, hiporreflexia y nistagmo u oscilación involuntaria rápida de los globos oculares
4. Depresión tardía del SNC	Pérdida del conocimiento que puede acompañarse de sueños extraños, crisis comiciales epileptiformes y alteraciones del EEG

EEG, electroencefalograma; SNC, sistema nervioso central.

De Harris D: Volatile substance abuse, Arch Dis Child Educ Pract Ed 91:ep93-ep100, 2006.

para mantener el subidón. Los efectos inmediatos de los inhalantes son similares a los del alcohol: euforia, disgracia, disminución de la coordinación y mareo. El **tolueno**, el principal ingrediente de la cola empleada en los aviones de aeromodelismo y algunos adhesivos de goma, produce relajación y alucinaciones placenteras durante hasta dos horas. La euforia se sigue de una excitación violenta; puede producirse un coma por la inhalación rápida o prolongada. Los **nitratos volátiles**, como el nitrito de amilo, el nitrito de butilo y otros compuestos relacionados que se comercializan como ambientadores, se usan como euforizantes, potenciadores de la apreciación musical y afrodisíacos entre los adolescentes mayores y los adultos jóvenes. Estas sustancias pueden ocasionar cefaleas, síncope y mareo, hipotensión profunda y enrojecimiento cutáneo seguido de vasoconstricción y taqu-

**Tabla 140.16**

Presentaciones clínicas documentadas del abuso de sustancias volátiles agudo y crónico

Fibrilación ventricular	Debilidad muscular
Parada cardíaca asistólica	Dolor abdominal
Infarto de miocardio	Tos
Ataxia	Neumonía por aspiración
Agitación	Neumonitis química
Descoordinación del tronco y las extremidades	Coma
Tremor	Alucinaciones visuales y auditivas
Pérdida de visión	Delirios agudos
Acúfenos	Náuseas y vómitos
Disartria	Edema pulmonar
Vértigo	Fotofobia
Hiperreflexia	Exantema
Estado confusional agudo	Ictericia
Conjuntivitis	Anorexia
Paranoia aguda	Disartria
Depresión	Diarrea
Ulceración de la mucosa oral y nasal	Pérdida de peso
Halitosis	Epistaxis
Crisis comiciales/convulsiones	Rinitis
Cefalea	Edema cerebral
Neuropatía periférica	Pérdida de visión
Metahemoglobinemia	Quemaduras
Traumatismo agudo	Acidosis tubular renal

cardia, inversión transitoria de las ondas T y descenso del segmento ST en el electrocardiograma, metahemoglobinemia, irritación bronquial e hipertensión intraocular. En ocasiones se observan signos dermatológicos, como dermatitis perianal/perioral, sabañones y dermatitis de contacto, junto con epistaxis, úlceras nasales y conjuntivitis.

## COMPLICACIONES

El pegamento de aeromodelismo se ha relacionado con numerosas complicaciones, que dependen de la toxicidad química, el método de administración (dentro de bolsas de plástico, con el consiguiente riesgo de asfixia) o el entorno peligroso en el que tiene lugar la inhalación (tejados de las ciudades). Los cambios neuromusculares habituales descritos en las personas que abusan de forma crónica de los inhalantes consisten en dificultad para coordinar los movimientos, trastornos de la marcha, temblores musculares y espasticidad, sobre todo en las piernas (tabla 140.16). El uso crónico puede ocasionar hipertensión pulmonar, neuropatía restrictiva y disminuciones de la capacidad de difusión, neuropatía periférica, hematuria, acidosis tubular y posiblemente atrofia cerebral y cerebelosa. El uso crónico de inhalantes se ha asociado durante mucho tiempo con una lesión cerebral extensa y anomalías cognitivas que pueden oscilar desde una alteración leve (problemas de memoria, disminución de la capacidad de aprendizaje) hasta la demencia grave. Los consumidores habituales de inhalantes son significativamente más propensos a padecer las consecuencias adversas de la intoxicación por inhalantes, como problemas de la conducta, del lenguaje y de memoria. Ciertas conductas de riesgo y sus consecuencias, como mantener relaciones sexuales sin protección o participar en peleas bajo los efectos del subidón por inhalantes, son mucho más frecuentes entre los consumidores habituales que entre los que consumen con menos frecuencia. La muerte en la fase aguda puede deberse a edema cerebral o pulmonar, o a una afectación miocárdica (v. tabla 140.16).

## DIAGNÓSTICO

La ubicuidad de los inhalantes y la escasa conciencia de los progenitores sobre sus peligros hacen difícil diagnosticar su consumo. En el contexto de la atención primaria, los profesionales deben preguntar a los padres si

han presenciado alguna conducta inusual en sus hijos adolescentes, si han encontrado productos de alto riesgo en su habitación, si les han visto pintura en las manos, la nariz o la boca, o si han observado trapos manchados de pintura o de productos químicos. Las complicaciones se pueden identificar mediante un hemograma completo, pruebas de coagulación y pruebas de función hepática y renal. En las intoxicaciones muy graves, el consumidor puede presentar inquietud, debilidad muscular generalizada, disartria, nistagmo, conducta alterada y ocasionalmente alucinaciones. El tolueno se excreta con rapidez por vía urinaria en forma de ácido hipúrico y el residuo se puede detectar mediante cromatografía de gases en suero.

## TRATAMIENTO

El tratamiento suele ser de soporte y trata de controlar las arritmias y estabilizar la respiración y la circulación. No suelen aparecer síntomas de abstinencia.

*La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).*

## 140.5 Alucinógenos

Cora Collette Breuner

Los adolescentes usan varias sustancias naturales y sintéticas por sus propiedades alucinógenas. Tienen estructuras químicas similares a neurotransmisores, como la serotonina, pero su mecanismo de acción exacto sigue sin aclararse. La dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y la metilendioximetanfetamina (MDMA) son los alucinógenos cuyo consumo se describe con más frecuencia. La 251-NBOMe («bomba N») es una nueva droga de diseño que interactúa con el receptor de la 5HT-2a y tiene propiedades simpaticomiméticas y alucinógenas.

### DIETILAMIDA DEL ÁCIDO LISÉRGICO

El LSD (ácido, «trípi», «D») es un alucinógeno muy potente que se sintetiza a partir del ácido lisérgico presente en el cornezuelo del centeno (un hongo que crece en este y otros cereales). Su elevada potencia permite administrar dosis eficaces mediante papel secante, o puede ingerirse en líquido o en comprimidos. Su acción empieza a los 30-60 minutos y alcanza el valor máximo en 2-4 horas. El individuo vuelve al estado previo al consumo al cabo de 10-12 horas. El 4% de los alumnos estadounidenses de 18 años refieren haber probado LSD al menos una vez.

#### Manifestaciones clínicas

Los efectos del LSD se pueden clasificar en tres tipos: somáticos (efectos físicos), sobre la percepción (alteraciones visuales y auditivas) y psíquicos (cambios del nivel de conciencia). Los síntomas somáticos más frecuentes consisten en mareo, midriasis, náuseas, rubefacción, hipertermia y taquicardia. Se han descrito sensaciones de sinestesia («ver» olores y «escuchar» colores) con el consumo de LSD en dosis altas, así como distorsiones marcadas del tiempo y de la percepción de uno mismo. Los síntomas psíquicos más graves comprenden delirios, distorsión corporal y suspicacia, que llega a la psicosis por tóxicos. El LSD no se considera una droga adictiva, pues no suele producir una conducta de búsqueda de la droga.

#### Tratamiento

Se considera que un paciente tiene un «mal viaje» cuando las experiencias sensoriales hacen que se sienta aterrorizado o presente pánico. Estos episodios deben tratarse alejando al individuo de la situación agravante y ubicándolo en una habitación tranquila con un amigo que lo calme. En situaciones de agitación extrema o crisis cómicas, puede que se precise el uso de benzodiazepinas. Otras complicaciones de esta droga son los *flash-backs* o estados inducidos por LSD tras la desaparición del efecto de la droga y la tolerancia a sus efectos.

### METILENDIOXIMETANFETAMINA

El MDMA («X», éxtasis, «pasti»), un alucinógeno fenilisopropilamínico, es un derivado sintético parecido a la mescalina y al estimulante metanfetamina. Se ha propuesto que esta droga interacciona con las neuronas serotoninérgicas del SNC, al igual que otros alucinógenos. Es la droga que más se consume en las fiestas «rave», en las que se baila toda la noche, por lo que también se conoce como una de las «drogas de discoteca», junto con el γ-hidroxibutirato (GHB) y la ketamina (v. [tabla 140.5](#)). Entre 2009 y 2010, el uso en el año previo de MDMA aumentó entre los estudiantes estadounidenses de 14-16 años, pero posteriormente se redujo en esas mismas edades. La prevalencia nacional de consumo de MDMA en alguna ocasión fue del

8,4% entre los estudiantes universitarios. En 2016, el consumo de MDMA por afroamericanos de 18 años (2,2%) fue inferior que el registrado en hispanos (2,8%) o blancos (3,3%).

#### Manifestaciones clínicas

Los efectos agudos consisten en euforia, mayor deseo sexual y aumento de la energía psíquica y emocional. Es menos probable que el MDMA produzca labilidad emocional, despersonalización y trastornos del pensamiento que otros alucinógenos. Aparecen náuseas, trismo, bruxismo y visión borrosa como síntomas somáticos, mientras que a nivel psíquico predominan la ansiedad, las crisis de angustia y las psicosis. Se han comunicado algunas muertes tras la ingesta de esta droga. En dosis altas, el MDMA puede interferir en la habilidad del cuerpo para regular la temperatura. La hipertermia resultante asociada a la intensa actividad de baile durante las «rave» ha causado insuficiencia hepática, renal y del sistema cardiovascular y muerte. No existen regímenes terapéuticos específicos recomendados en caso de toxicidad aguda. El uso crónico de MDMA puede provocar cambios de la función cerebral que afectan a las funciones cognitivas y a la memoria. Estos síntomas se producen porque el MDMA actúa sobre las neuronas que usan la serotonina como neurotransmisor. El sistema serotoninérgico desempeña un papel destacado en la regulación del estado de ánimo, la agresividad, la actividad sexual, el sueño y la sensibilidad del dolor. Se ha observado una tasa elevada de dependencia entre los consumidores de MDMA. La exposición a este puede asociarse a neurotoxicidad a largo plazo y a la lesión de las neuronas que contienen serotonina. Un estudio en primates no humanos demostró que la exposición al MDMA durante solo 4 días causaba lesiones de las terminaciones nerviosas de serotonina que eran evidentes 6-7 años después. No existe un tratamiento farmacológico específico para la adicción al MDMA. Se recomienda participar en grupos para la recuperación del abuso de sustancias.

### FENCICLIDINA

La fenciclidina o PCP (polvo de ángel, píldora de la paz) es una arilciclohexalamina cuya popularidad depende, en parte, de la facilidad para su síntesis en laboratorios caseros. Uno de los productos intermedios de la síntesis casera provoca cólicos abdominales, diarrea y hematemesis. Se trata de una droga «disociativa» que produce sentimientos de desapego del entorno circundante y de uno mismo. Se piensa que la droga potencia los efectos adrenérgicos al inhibir la recaptación neuronal de catecolaminas. La PCP está disponible en forma líquida, de comprimidos o en polvo, que se puede usar solo o mezclada con cigarrillos («porros»). Los polvos y los comprimidos contienen en general 2-6 mg de PCP, mientras que los porros contienen una media de 1 mg por cada 150 hojas de tabaco, lo que equivale a 30-50 mg por porro. La prevalencia del consumo de PCP (droga alucinógena) entre los estudiantes de último año de secundaria estadounidenses fue del 1,3%.

#### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen de la dosis y consisten en alteraciones perceptivas, conductuales y neurovegetativas. Se observa euforia, nistagmo, ataxia y labilidad emocional a los 2-3 minutos de fumar 1-5 mg de PCP, y este efecto dura 4-6 horas. Con estas dosis bajas, el consumidor puede tener respiraciones superficiales, rubefacción, entumecimiento generalizado de las extremidades y pérdida de la coordinación motora. Las alucinaciones pueden corresponder a distorsiones anómalas de la imagen corporal, que suelen precipitar una reacción de pánico. Cuando se utilizan dosis de 5-15 mg se puede producir una psicosis tóxica, con desorientación, hipersalivación y lenguaje ofensivo, que puede durar más de una hora. Son frecuentes las crisis cómicas generalizadas, la hipotensión y las arritmias cardíacas con concentraciones plasmáticas de 40-200 mg/dl. Se han descrito casos de muerte en el contexto de un delirio psicótico, debido a hipertensión, hipotensión, hipotermia, crisis cómicas o traumatismos. El coma causado por la PCP se puede distinguir del ocasionado por los opiáceos por la ausencia de depresión respiratoria, por la presencia de rigidez muscular, nistagmo e hiperreflexia, y por la ausencia de respuesta a la naloxona. Resulta difícil distinguir la psicosis por PCP de la esquizofrenia. Si no se refieren antecedentes de consumo, el diagnóstico depende del análisis de orina.

#### Tratamiento

El tratamiento de los pacientes intoxicados por PCP consiste en trasladarlos a una habitación oscura y tranquila y colocarlos sobre una colchoneta en el suelo para protegerlos de posibles lesiones. También puede haber una intoxicación aguda por alcohol. En caso de una ingestión oral reciente, la absorción gástrica es escasa y resulta útil el lavado gástrico o la inducción del vómito. El diazepam, en dosis de 5-10 mg por vía oral o 2-5 mg por vía intravenosa, puede ser útil cuando el paciente está agitado y no comatoso.

La excreción rápida de la droga se puede acelerar acidificando la orina. Está indicado el tratamiento de soporte del paciente comatoso con especial atención a la hidratación, que se puede ver alterada por la diuresis inducida por la PCP. Los tratamientos con el paciente ingresado y/o conductuales pueden ser útiles para los consumidores crónicos de PCP.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 140.6 Cocaína

Cora Collette Breuner

La cocaína, un alcaloide extraído de las hojas de la planta *Erythroxylum coca* de Sudamérica, se vende como sal clorhidrato en forma cristalina. Se absorbe con rapidez por la mucosa nasal tras «esnifarla», se desintoxica en el hígado y se excreta por la orina en forma de benzoilecgonina. También se puede fumar el alcaloide de la cocaína («base libre»), inhalando sus vapores en pipa o cigarrillos, mezclado con tabaco o marihuana. Una posible complicación de esta modalidad de consumo son las quemaduras accidentales. El consumidor de *crack* (la forma cristalizada de la cocaína) tiene un «subidón» en menos de 10 segundos. El riesgo de adicción con este método es más alto y más rápidamente progresivo que con la cocaína esnifada. Se desarrolla tolerancia y el consumidor se ve obligado a incrementar la dosis o modificar la vía de administración para conseguir los mismos efectos. Los vendedores de la droga suelen colocar la cocaína en bolsas de plástico o preservativos que degluten para su transporte. La rotura produce una crisis simpaticomimética (v. tabla 140.6). El consumo de cocaína entre los estudiantes de secundaria estadounidenses se ha reducido durante la última década, según los datos del estudio MTF de 2016, en el que se indicaba que el 3,7% de los estudiantes de 18 años habían probado la droga (por cualquier vía) al menos una vez.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La cocaína es un potente estimulante del SNC que aumenta los niveles de dopamina al evitar su recaptación. Produce euforia, incremento de la actividad motora, disminución de la fatigabilidad y alerta mental. Sus propiedades simpaticomiméticas son las responsables de la midriasis, la taquicardia, la hipertensión y la hipertermia. Esnifar cocaína de forma crónica provoca anosmia, epistaxis y rinorrea crónica. La inyección de cocaína aumenta el riesgo de infección por VIH. Los consumidores crónicos presentan ansiedad, irritabilidad y, en ocasiones, psicosis paranoide. Puede tener efectos mortales, sobre todo cuando se combina con otras drogas, como heroína, en una forma inyectable denominada *speedball*. Cuando se combina con alcohol, se metaboliza en el hígado para producir cocaetileno, una sustancia que aumenta la euforia y se asocia a un mayor riesgo de muerte súbita que la

cocaína por separado. Las adolescentes gestantes que consumen cocaína presentan un mayor riesgo de parto prematuro, complicaciones secundarias al bajo peso al nacer y posibles trastornos del desarrollo.

### TRATAMIENTO

La FDA no ha aprobado fármacos para el tratamiento de la adicción a la cocaína. La TCC ha demostrado ser eficaz cuando se combina con servicios adicionales y apoyo social. La dexanfetamina de liberación prolongada oral ha mostrado una eficacia parcial en el tratamiento de la dependencia de la cocaína en adultos.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 140.7 Anfetaminas

Cora Collette Breuner

La metanfetamina, también conocida como «ice», es un estimulante del SNC incluido en la lista II de drogas con un elevado potencial para su abuso. La mayor parte de la metanfetamina que se consume en la actualidad se produce en laboratorios ilegales. Es un polvo blanco inodoro de sabor amargo que tiene especial popularidad entre los adolescentes y adultos jóvenes por su potencia y facilidad de absorción. Se puede ingerir por vía oral, fumar, inyectar o absorber por las mucosas. Las anfetaminas ejercen múltiples efectos sobre el SNC, entre ellos la liberación de neurotransmisores y un efecto agonista indirecto de las catecolaminas. En los últimos años se ha producido una reducción general del consumo de metanfetamina entre los estudiantes de secundaria. En el estudio MTF de 2012, el 1,1% de los estudiantes de 18 años refirieron haber consumido metanfetamina al menos una vez, lo que refleja un continuo descenso en su uso.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La metanfetamina aumenta con rapidez la liberación y bloquea la recaptación de dopamina, un potente neurotransmisor que produce una sensación de bienestar (tabla 140.17). Sus efectos dependen de la dosis. En pequeñas cantidades, los efectos se parecen a los de otros estimulantes: aumento de la actividad física, taquicardia/arritmia cardiaca, hipertensión arterial y anorexia. Con dosis altas se produce un retraso de la conducción cardíaca con irritabilidad ventricular. Pueden aparecer episodios de hiperpirexia e hipertensión, así como crisis comiciales (v. tabla 140.6). Los efectos de un «atracón» se traducen en una ideación psicótica con riesgo de violencia súbita. El consumo crónico puede provocar lesiones cerebrovasculares y psicosis, retracción gingival marcada con caries dental, así como infección por VIH y virus de la hepatitis B y C. Se ha descrito un síndrome de abstinencia asociado al consumo de anfetaminas, que

Tabla 140.17 | Signos y síntomas de intoxicación y abstinencia

	OPIÁCEOS	ANFETAMINAS/COCAÍNA	BENZODIAZEPINAS
<b>INTOXICACIÓN</b>			
Conducta	Apatía y sedación; desinhibición; retraso psicomotor; deterioro de la atención y el juicio	Euforia y sensación de mayor energía; hipervigilancia; grandiosidad, agresividad, discusiones; labilidad emocional; conductas repetitivas estereotipadas; alucinaciones, por lo general con la orientación intacta; ideación paranoide; interferencia en el funcionamiento personal	Euforia; apatía y sedación; abusos o agresiones; labilidad emocional; deterioro de la atención; amnesia anterógrada; disminución del rendimiento psicomotor; interferencia en el funcionamiento personal
Signos	Somnolencia; disartria; miosis (a excepción de anoxia debida a sobredosis intensa, en la que hay midriasis); disminución del nivel de conciencia	Midriasis; taquicardia (ocasionalmente bradicardia, arritmias cardiacas); hipertensión; náuseas/vómitos; sudoración y escalofríos; evidencia de pérdida de peso; dolor torácico; crisis comiciales	Marcha inestable; bipedestación difícil; disartria; nistagmo; disminución del nivel de conciencia; lesiones eritematosas en la piel o ampollas
Sobredosis	Depresión respiratoria; hipotermia	Síntomas simpaticomiméticos	Hipotensión; hipertermia; depresión del reflejo nauseoso; coma
<b>ABSTINENCIA</b>			
	Deseo intenso de consumir; lagrimeo; bostezos; rinorrea/estornudos; dolores o calambres musculares; retortijones abdominales; náuseas/vómitos/diarrea; sudoración; midriasis; anorexia; irritabilidad; temblores; piloerección/escalofríos; inquietud; trastornos del sueño	Disforia (tristeza/anhedonia); letargo y fatiga; retraso o agitación psicomotrices; deseo intenso de consumir; aumento del apetito, insomnio o hipersomnia; sueños extraños o desagradables	Tremor de lengua, párpados y/o manos extendidas; náuseas o vómitos; taquicardia; hipotensión postural; agitación psicomotora; cefalea; insomnio; malestar general o debilidad; alucinaciones o ilusiones visuales, táctiles o auditivas transitorias; ideación paranoide; crisis tónico-clónica generalizada

se divide en las fases inicial, intermedia y tardía (v. [tabla 140.17](#)). La primera es una fase de «bajón», con depresión, agitación, fatiga y deseo de consumir más droga. La fase intermedia se caracteriza por pérdida de la energía mental y física, interés limitado por el entorno y anhedonia. En la fase final vuelve a aparecer el ansia por consumir droga, que con frecuencia se desencadena por una situación o un objeto determinado.

### TRATAMIENTO

La agitación y el delirio se pueden tratar con haloperidol o droperidol. Las fenotiazinas están contraindicadas, porque pueden provocar una hipotensión rápida o actividad comicial. Otros tratamientos de soporte consisten en una manta de enfriamiento para la hipertermia y el tratamiento de la hipertensión arterial y las arritmias, que pueden responder a la sedación con lorazepam o diazepam. En los consumidores crónicos, las intervenciones globales de TCC han demostrado ser opciones terapéuticas eficaces.

*La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).*

## 140.8 Abuso y desvío (diversion) de fármacos estimulantes

Cora Collette Breuner

En el estudio MTF de 2016, el 6,4% de los estudiantes de último año de secundaria referían haber utilizado pastillas para adelgazar de venta sin receta alguna vez en su vida, mientras que el 2,1% refería haberlo hecho en los últimos 30 días. Se trataba de estimulantes de venta libre, de dos tipos generales: seudoanfetaminas, generalmente vendidas por internet/por correo, y estimulantes dispensados sin receta, sobre todo para adelgazar y para «mantenerse despierto». Estos fármacos suelen contener cafeína, efedrina y/o fenilpropanolamina. Las pastillas para mantenerse despierto fueron menos utilizadas en 2016. Los estudiantes de último año de secundaria notificaron su uso alguna vez en la vida en un 3,6% de los encuestados y, en los últimos 30 días, en un 1,7%. Aun menor fue el porcentaje de estudiantes que refirieron uso de productos similares (2,3% alguna vez en la vida y 0,9% en el último mes).

El uso irregular de medicamentos estimulantes, definido como el consumo de un estimulante no prescrito por un profesional sanitario o no siguiendo sus indicaciones, ha aumentado a lo largo de las dos últimas décadas, registrándose un especial incremento en los últimos 10 años de la prevalencia del uso de estimulantes dispensados sin receta entre adolescentes y adultos jóvenes. La prevalencia del uso metilfenidato (**MFD**) no acorde a la prescripción en 2000 era del 1,2%, registrándose un aumento de la misma de hasta el 2% en 2015, año en el que la prevalencia del uso irregular de las sales de anfetamina mixtas (**ANF**) ascendió al 7,5%.

La mayoría de los consumidores de estimulantes no acordes a la prescripción indican que los obtienen por **desvío**, proceso mediante el cual los fármacos son obtenidos de compañeros o conocidos a los que les han sido prescritos, para hacer de ellos un uso anómalo. El desvío de fármacos es relativamente frecuente, y puede producirse en la infancia, la adolescencia o el principio de la edad adulta. Las tasas de desvío de fármacos durante su vida son del orden del 16-29% de los estudiantes a los que se les han prescrito estimulantes. Una encuesta informó de que al 23,3% de los estudiantes de enseñanza secundaria media y bachillerato que tomaban estimulantes por prescripción, se les había solicitado que desvieran los medicamentos a otros, con una frecuencia que aumentaba a medida que los estudiantes eran mayores. Se ha constatado que el 54% de los estudiantes universitarios a los que se les habían prescrito estimulantes como tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) habían sido abordados para que desvieran su medicación.

Entre los estudiantes universitarios estadounidenses, el uso de estimulantes no recetados es más prevalente en determinados subgrupos (varones, blancos, integrantes de hermandades universitarias masculinas y femeninas, con notas medias más bajas o con mayor probabilidad de consumir alcohol, cigarrillos, marihuana, MDMA o cocaína), y en ciertos tipos de universidades (las de la región nororiental, con pruebas de ingreso más exigentes). La prevalencia del uso irregular de estimulantes a lo largo de la vida era del 6,9% y la del uso en el último mes era del 2,1%. Según una encuesta planteada a 334 estudiantes universitarios diagnosticados de TDAH que tomaban estimulantes que les eran recetados, el 25% de ellos hacía un uso inapropiado de su medicación. Las presiones académicas, que incluían la obligación de alcanzar el éxito, junto con las persistentes demandas sociales y económicas, exponían a muchos de esos estudiantes al riesgo de hacer un uso inadecuado de los fármacos que les habían sido recetados, en especial en las etapas finales de los períodos lectivos. Una encuesta desarrollada en la web entre estudiantes de medicina

y profesiones sanitarias concluyó que el motivo más habitual de hacer un uso de los estimulantes distinto de aquel para el que habían sido prescritos era fomentar la atención y la concentración durante el estudio.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El uso inapropiado de estimulantes se asocia a psicosis, convulsiones, infarto de miocardio, miocardiopatía e incluso muerte súbita. El consumo irregular intencionado de MFD o ANF en combinación con otras sustancias tiene diversas consecuencias médicas adversas. Un estudio puso de manifiesto un incremento del número de visitas al servicio de urgencias (SU) relacionado con el uso inapropiado de ANF, de 862 en 2006 a 1.489 en 2011. Es importante reseñar que el 14% de las visitas al SU por uso de estimulantes se asociaban a episodios cardiovasculares (CV). La psicosis comprende alucinaciones visuales, delirios, anorexia, aplanamiento afectivo e insomnio, mediados por exceso dopamínergico. Los efectos CV comprenden hipertensión, arritmias, taquicardias, miocardiopatía, trastornos del ritmo cardíaco, vasculitis necrosante y accidentes CV. Los informes de caso incluyen reacciones farmacológicas adversas (RFA) CV importantes, muerte súbita y trastornos psiquiátricos. Numerosos pacientes refieren dificultades para dormir (72%), irritabilidad (62%), mareo y aturdimiento (35%), cefalea (33%), dolor de estómago (33%) y tristeza (25%). Otros posibles riesgos para la salud son pérdida de apetito, pérdida de peso y nerviosismo. Muchos consumidores de estimulantes se ven implicados en el consumo episódico de alcohol mientras toman MFD o ANF. La mayoría de los que toman estos fármacos no son conscientes de sus efectos adversos y, predominantemente, «se sienten bien» al hacerlo.

A pesar de los informes que indican que el uso irregular de MFD es un problema sanitario, según un estudio, >82% de los médicos de atención primaria no sospechaban que la medicación para el TDAH que prescribían fuera utilizada de manera anómala, y <1% pensaban que sus pacientes desviaran dicha medicación a usos distintos de aquellos para los que habían sido prescritos. La mejora del control de la simulación de alteraciones y del uso irregular por parte de los pacientes puede contribuir a evitar el desvío de estos medicamentos. El diagnóstico de TDAH debe confirmarse en los pacientes que solicitan medicación para tratarlo y, en ellos, es necesario también indagar el posible uso de otros fármacos.

### TRATAMIENTO

El tratamiento de la sobredosis de estimulantes es similar al de la sobredosis de anfetaminas. Para la agitación aguda y las conductas delirantes se recomiendan haloperidol o droperidol. Las fenotiazinas están contraindicadas, porque pueden provocar una caída rápida de la presión arterial o actividad comicial. La hipertermia puede requerir uso de una manta de enfriamiento y la sedación con una benzodiazepina se recomienda para el tratamiento de la hipertensión arterial y las arritmias. En los consumidores crónicos, las intervenciones de TCC para abordar el abuso de sustancias, hospitalario o extrahospitalario, han demostrado ser las opciones terapéuticas más eficaces. El control del desvío y el uso inadecuado de estimulantes farmacéuticos debe ser prioritario. Es necesario obtener más datos sobre la prevalencia, los patrones y los efectos perjudiciales en adolescentes y adultos jóvenes.

*La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).*

## 140.9 Opiáceos

Cora Collette Breuner

La **heroína** es una droga opiácea sintética muy adictiva elaborada a partir de una sustancia natural (**morfina**) presente en la amapola del opio o adormidera. Es un polvo blanco o marrón que se puede inyectar (por vía intravenosa o subcutánea), esnifar o fumar. La inyección intravenosa (i.v.) produce un efecto inmediato, mientras que los efectos de la vía subcutánea aparecen en minutos y, si se esnifa, en 30 minutos. Después de la inyección, la heroína atraviesa la barrera hematoencefálica, se convierte en morfina y se une a los receptores opiáceos. Aparece tolerancia al efecto euforizante y los consumidores crónicos deben aumentar su dosis para lograr la misma intensidad del efecto. El consumo de heroína entre los adolescentes estadounidenses alcanzó un máximo a mediados de la década de 1990, pero está reapareciendo en algunas comunidades de suburbios, al igual que el consumo de los **opiáceos con receta** que se tienen en el hogar. El 2,9% de todos los estudiantes de secundaria estadounidenses refieren haber probado la heroína al menos una vez. El máximo consumo se produce en varones afroamericanos, con una prevalencia en aumento entre los estudiantes de institutos de los suburbios; esta prevalencia oscila entre el 0,8 y el 5,3% entre los grandes distritos escolares urbanos, suburbanos y rurales. El **fentanilo**

es un opiáceo más potente, responsable de muchas de las sobredosis de este grupo de fármacos. *El uso ilegal de fármacos opiáceos dispensados con receta por vía oral o por inyección (disolviendo el comprimido) es una importante causa de adicción a dichos fármacos y de sobredosis de ellos.*

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas vienen determinadas por la pureza de la heroína o sus adulterantes, además de por las condiciones y la vía de administración. Los efectos inmediatos consisten en euforia, disminución del dolor, rubefacción cutánea e intensa miosis (v. [tabla 140.17](#)). Se ha sugerido un posible efecto sobre el hipotálamo debido a la disminución de la temperatura corporal. Las lesiones dermatológicas más habituales son los «trayectos», unas cicatrices lineales hipertróficas que siguen el curso de las venas de gran calibre. Las cicatrices pequeñas periféricas, que recuerdan a picaduras de insecto curadas, pasan desapercibidas con facilidad. Los adolescentes que se inyectan heroína por vía subcutánea pueden sufrir necrosis grasa, lipodistrofia y atrofia en alguna región de las extremidades. Los intentos de ocultar estas marcas explican la realización de tatuajes no profesionales en lugares poco frecuentes. A menudo aparecen abscesos secundarios a una técnica no estéril de administración de la droga. También se observa una pérdida de la libido de mecanismo desconocido. El consumo crónico de heroína puede llevar a la prostitución con objeto de conseguir dinero para su consumo, lo que aumenta el riesgo de contraer una enfermedad de transmisión sexual (incluido el VIH), de gestación y de otras enfermedades infecciosas. El estreñimiento se debe a la disminución de la motilidad propulsiva del músculo liso y al incremento del tono del esfínter anal. La ausencia de una técnica de inyección estéril puede causar microabscesos cerebrales o endocarditis, en general por *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*. También son frecuentes las reacciones serológicas anómalas, como los falsos positivos en el Venereal Disease Research Laboratories (VDRL) y las pruebas de fijación con latex. Los opiáceos orales no suelen producir complicaciones infecciosas, salvo que los comprimidos se disuelvan para inyectarlos.

## ABSTINENCIA

Tras ≥ 8 horas sin consumir heroína, el adicto presenta una serie de trastornos fisiológicos que se denominan en conjunto **síndrome de abstinencia** o «mono» (v. [tabla 140.17](#)). El primer signo son los bostezos, seguidos de lagrimeo, midriasis, agitación, insomnio, «carne de gallina», calambres en los músculos voluntarios, dolores óseos, hiperactividad de ruidos intestinales y diarrea, taquicardia e hipertensión sistólica. Aunque la administración de metadona es la forma de desintoxicación más frecuente, para la desintoxicación y el tratamiento de mantenimiento de la heroína y otros opiáceos se añade buprenorfina, un agonista-antagonista opiáceo. La **buprenorfina** tiene la ventaja de que conlleva menos riesgo de adicción, sobredosis y efectos de abstinencia, y que se dispensa en la intimidad de la consulta del médico. Si se combina con medidas conductuales, la tasa de desintoxicación aumenta. Se ha formulado un fármaco combinado (buprenorfina más naloxona) para minimizar el consumo durante la desintoxicación. La clonidina y el tramadol también se han utilizado en el tratamiento de la abstinencia de opiáceos.

Entre los fármacos usados para tratar el **trastorno por consumo de opiáceos**, un cuadro recurrente crónico, tradicionalmente comprenden la metadona, como tratamiento de mantenimiento, y la buprenorfina. Las formulaciones disuasorias del abuso de opiáceos (cuando el control del dolor requiere un opiáceo) incluyen píldoras resistentes al aplastamiento, que forman un gel viscoso cuando se disuelven, o bien contienen un antagonista de los opiáceos (naltrexona).

## SÍNDROME POR SOBREDOSIS

La sobredosis es una reacción aguda que surge tras la administración de un opiáceo. Se trata de la principal causa de muerte entre los consumidores de droga. Los signos clínicos comprenden estupor o coma, crisis comiciales, miosis (salvo en presencia de una anoxia grave), depresión respiratoria, cianosis y edema de pulmón. El diagnóstico diferencial incluye los traumatismos craneoencefálicos, el coma diabético, la encefalopatía hepática (o de otras causas), el síndrome de Reye y la sobredosis de barbitúricos, alcohol, PCP o metadona. El diagnóstico de toxicidad por opiáceos se facilita administrando por vía i.v. intravenosa naloxona en dosis de 0,01 mg/kg (en adolescentes, la dosis inicial habitual es de 2 mg), que origina una dilatación de las pupilas mióticas por el opiáceo. Este diagnóstico se confirma identificando la morfina en el suero.

## TRATAMIENTO

Consiste en mantener una oxigenación adecuada y en la administración continuada de naloxona (un agonista opiáceo puro). Se puede administrar por vía i.v., i.m. o s.c., por spray nasal o por tubo endotraqueal. La naloxona

tiene un inicio de acción ultrarrápido (1 minuto) y una duración de acción de 20-60 minutos. La naloxona es a menudo administrada sobre el terreno por los servicios de atención urgente. También es posible hacer entrega de la naloxona a los consumidores de drogas, o a sus familiares o allegados, para que sea administrada en el domicilio. Este tipo de programas han resultado eficaces en el tratamiento de sobredosis. Si no hay respuesta, deben evaluarse otras etiologías de la depresión respiratoria. Puede ser necesario mantener la naloxona durante 24 horas cuando se ha tomado metadona, en lugar de la heroína de acción más corta. El ingreso en una unidad de cuidados intensivos está indicado para los pacientes que requieren la infusión continua de naloxona (coma de rebote, depresión respiratoria) y para los que tengan arritmias potencialmente mortales, shock y crisis comiciales.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 140.10 «Sales de baño»

Cora Collette Breuner

El término «sales de baño» hace referencia a un grupo de sustancias, antes vendidas sin receta, pero que ahora son ilegales, que contienen uno o más principios químicos similares a la **catinona**, un estimulante parecido a la anfetamina que se obtiene a partir de una planta llamada khat. Las sales de baño, comercializadas bajo nombres como «ola lunar», «nube nueve» o «cielo de vainilla», se venden por internet o en tiendas de parafernalia asociada a las drogas en forma de polvo cristalino blanco o marrón, y pueden ingerirse, inhalarse o inyectarse. Los datos más recientes sobre el consumo de sales de baño entre los adolescentes son los obtenidos a partir de la encuesta de MTF de 2012, según la cual las tasas de consumo entre los estudiantes de 14, 16 y 18 años son de 0,9, 0,8% y 0,8%, respectivamente. Las catinonas sintéticas contenidas en las sales de baño incluyen metilona, mefedrona y 3,4-metilendioxipirovalerona (MDPV), todas ellas químicamente similares a las anfetaminas y a la MDMA (Éxtasis).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las sustancias químicas contenidas en las sales de baño elevan los niveles cerebrales de dopamina, provocando al consumidor un subidón de euforia, con mayor sociabilidad y deseo sexual. Además, el consumidor puede experimentar una elevación de la adrenalina, lo que da lugar a reacciones como aumento de la frecuencia cardíaca, dolor torácico, vasoconstricción, diaforesis, hipertermia, midriasis, convulsiones, arritmias e hipertensión arterial. También pueden aparecer síntomas psiquiátricos como conductas agresivas, ataques de pánico, paranoia, psicosis, delirios, automutilación y alucinaciones, causados por la elevación de las concentraciones de serotonina. La intoxicación por sales de baño puede provocar un síndrome de delirio agitado, con deshidratación, rabdomiólisis e insuficiencia renal.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la sobredosis debe estar orientado a las complicaciones específicas, aunque a veces es necesario administrar benzodiazepinas o propofol para controlar la agitación y otras manifestaciones neuropsiquiátricas. Las catinonas sintéticas de las sales de baño son altamente adictivas y desencadenan una intensa avidez en los que las consumen con frecuencia. Esto puede derivar en unos notables síntomas de dependencia, tolerancia y abstinencia, como sucede con otras sustancias altamente adictivas. La venta de dos catinonas sintéticas, mefedrona y MDPV, es ilegal en EE.UU.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

Capítulo 141

La mama

Cynthia M. Holland-Hall

El desarrollo mamario es a menudo uno de los primeros signos visibles de la pubertad en mujeres adolescentes. Los pediatras deben ser capaces de distinguir el desarrollo mamario normal, incluidas las variantes de la normalidad, de un trastorno patológico. La inspección visual del tejido mamario debe formar parte de la exploración física general en adolescentes. El desarrollo

mamario durante la pubertad se describe con una **escala de estadios de madurez sexual (EMS)**, que va desde el EMS1 al EMS5 conforme maduran las mamas (v. cap. 132, Fig. 132.2).

## TRASTORNOS EN LA MUJER

Véase el capítulo 566.

## TRASTORNOS EN EL VARÓN

La **ginecomastia puberal** se produce en hasta un 65% de los varones adolescentes sanos (v. cap. 603). Aunque se trata de un signo atribuido a un desequilibrio transitorio de las concentraciones de estrógenos y andrógenos, este desequilibrio bioquímico no se ha constatado con claridad. Estudios recientes indican que las elevaciones del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)-I puede presentar una importante implicación en el proceso. Su inicio suele producirse entre los 10 y los 13 años de edad, alcanzando su máxima expresión en el EMS3-4. Es esencial realizar una minuciosa exploración física para distinguir entre una **ginecomastia verdadera**, que se caracteriza por un disco bien definido de tejido glandular palpable bajo el complejo pezón-areola, y **seudoginecomastia**, en la que se observa una adiposidad más difusa en la pared torácica anterior. La ginecomastia fisiológica remite de manera espontánea en hasta el 90% de los adolescentes en 18-24 meses. En la mayoría de los casos se recomienda tranquilizar al paciente y observarlo de forma continua; la cirugía puede estar indicada en casos graves o persistentes. Ningún tratamiento médico ha sido autorizado para su uso en adolescentes por la Food and Drug Administration estadounidense. Algunos ensayos pequeños y no controlados con antiestrógenos, como el tamoxifeno, han tenido unos resultados prometedores, pero se necesitan más datos que respalden su utilización. Entre los trastornos asociados a ginecomastia no fisiológica se encuentran trastornos endocrinos, hepatopatías, neoplasias, enfermedades crónicas y traumatismos. Aunque se ha señalado a decenas de fármacos como posibles causas de ginecomastia, solo existen datos concluyentes sobre algunos de ellos, como varios antiandrógenos y otras hormonas de administración exógena, antirretrovirales e inhibidores del receptor H<sub>2</sub> de la histamina. Los bloqueantes de los canales del calcio, ciertos antipsicóticos, los inhibidores de la bomba de protones, la lavanda y el aceite del árbol del té tal vez sean factores causales. Entre las drogas de abuso, el alcohol, los opiáceos y los esteroides anabolizantes pueden estar asociados a la ginecomastia, mientras que son mínimos los datos que evidencian una asociación con la marihuana o las anfetaminas.

No es habitual encontrar otros tipos de trastornos mamarios patológicos en el varón. Se han descrito masas benignas como neurofibromas, lipomas y quistes dermoides. Los varones con síndrome de Klinefelter tienen un riesgo elevado de padecer cáncer de mama (v. cap. 601), pero este problema es sumamente raro en adolescentes.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 142 Problemas menstruales

Krishna K. Upadhyaya y Gina S. Sucato

Véase también el capítulo 565.

El 75% de las adolescentes sufren algún tipo de trastorno menstrual, como retraso en el comienzo, irregularidad, flujo abundante y dolor, aunque se presentan de forma variable. En el caso de las adolescentes que padezcan variaciones leves de la normalidad (tabla 142.1), suele ser suficiente con explicarles los síntomas y tranquilizarlas. La dismenorrea grave o el sangrado menstrual prolongado no solo pueden asustar a la paciente, sino que pueden constituir un problema persistente que requiera un tratamiento más agresivo o incluso una derivación a un ginecólogo especializado en adolescentes.

### MENSTRUACIÓN NORMAL

Datos de numerosos países, incluidos los EE.UU., indican que la edad media de la menarqua o primera menstruación varía según el origen étnico de la población y el estado socioeconómico. Con frecuencia se observa una estrecha concordancia entre la edad de la menarqua de madres e hijas, lo que sugiere que son determinantes los factores genéticos, además de factores individuales como el peso, el grado de actividad física y la presencia de

**Tabla 142.1** Características de la menstruación normal\*

Duración del ciclo	21-35 días desde el primer día de un periodo hasta el primer día del siguiente (durante los 3 primeros años tras la menarquia puede ser de 21-45 días)
Duración de la menstruación	7 días o menos
Flujo de sangre	6 o menos compresas o tampones (empapados) al día

\*Las adolescentes con 2 o más ciclos fuera de este rango o que no tienen menstruación durante 3 meses consecutivos requieren evaluación.

enfermedades crónicas. La edad de la menarqua se ha reducido en aquellos países y poblaciones que han experimentado una mejora de los estándares nutricionales y de las condiciones de vida. En EE.UU., la edad promedio de la menarqua, 12,5 años, se ha mantenido relativamente estable durante las últimas décadas. Es ligeramente mayor en mujeres blancas no hispanas, y algo inferior en afroamericanas e hispanas.

La menarqua suele producirse dentro de los 2 años siguientes a la aparición de los botones mamarios (**telarquia**), que constituye el primer signo de la pubertad en la mayoría de las mujeres. La menarquia normalmente aparece durante el **estadio de madurez sexual (EMS) 4** de la escala de Tanner. Los períodos se van volviendo cada vez más regulares, inicialmente más largos, en ciclos que duran entre 21 y 45 días. Cuanto más tarde se produce la menarqua, más tiempo tardan en establecerse los ciclos ovulatorios de forma regular. No obstante, una vez transcurridos unos 3 años, los ciclos menstruales de las adolescentes son similares a los de las mujeres adultas: entre 21 y 35 días de duración.

### IRREGULARIDADES MENSTRUALES

Muchas de las variaciones menstruales observadas en las adolescentes jóvenes pueden explicarse por la **anovulación** debida a la inmadurez del eje hipotálamo-hipofiso-ovárico, encargado de dirigir los ciclos menstruales. Las desviaciones significativas con respecto a la pauta normal deben llevar a determinar una posible patología orgánica, de una manera lógica y rentable. La elaboración de una historia menstrual detallada es el primer paso hacia el diagnóstico, pero a menudo no es posible obtenerla. Hay que animar a todas las pacientes para que anoten la fecha de sus menstruaciones desde la menarqua; existen aplicaciones gratuitas para móviles y tabletas que facilitan este seguimiento.

Antiguamente se utilizaba una serie de términos para describir las anomalías de la hemorragia menstrual. Entre ellos está la «menorragia», que describe un sangrado regular pero excesivo en cuanto a su cantidad o duración, y la «metrorragia», que indica la presencia de sangrados irregulares entre períodos. Estos términos son poco precisos, confusos y no se asocian a ningún trastorno subyacente específico. En la actualidad se prefiere el término de **hemorragia uterina anormal (HUA)** para referirse a un sangrado uterino cuya regularidad, volumen, frecuencia o duración son anómalos. La HUA se especifica con más detalle añadiendo términos que la describen, como hemorragia menstrual abundante o hemorragia intermenstrual. Se añade una letra que indica la causa de la hemorragia anormal. Entre las 9 categorías etiológicas, las 3 más importantes entre las adolescentes son la **disfunción ovulatoria (HUA-O)**, anteriormente denominada «hemorragia uterina disfuncional» tratada es el capítulo 142.2, la **coagulopatía (HUA-C)** y las que **aún no se encuentran clasificadas (HUA-N)**.

Además de realizar una historia clínica normal con datos sobre ingresos hospitalarios, enfermedades crónicas y consumo de fármacos, al valorar a una paciente con irregularidades menstruales se debe incluir: la cronología de los momentos clave de la pubertad, como la aparición del vello púbico y axilar y el desarrollo mamario; una anamnesis detallada sobre las menstruaciones de la paciente; la edad de la menarqua y el patrón general de menstruaciones en la madre y las hermanas, y los antecedentes familiares de problemas ginecológicos. Al revisar los sistemas hay que indagar sobre posibles cambios en el ritmo de las cefaleas o en la visión, la presencia de galactorrea y cualquier cambio en la piel, el cabello o los hábitos intestinales. A la hora de hacer un diagnóstico diferencial es importante considerar factores como los cambios en la dieta, en el grado de actividad física y en la participación deportiva. Como en cualquier consulta con adolescentes, es necesario entrevistarse a solas con ella para recoger datos personales sobre consumo de sustancias, actividades sexuales consentidas, conductas sexuales forzadas, abusos y otros factores psicosociales estresantes.

Además de los parámetros básicos de crecimiento relativos al peso, la talla, la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el índice de masa corporal,

también está indicada la valoración de la posición de la paciente en la curva de crecimiento. En la exploración física se debe documentar el EMS, los signos de exceso de andrógenos, como el hirsutismo o el acné grave, y los signos que sugieran un trastorno de la alimentación (v. cap. 41), como el lanugo o callos en los nudillos. Hay que practicar una exploración cuidadosa de los genitales externos, pero en ausencia de actividad sexual, no suele ser necesaria la exploración pélvica interna. En las adolescentes más jóvenes, la exploración interna debe realizarla un médico con experiencia en este grupo de edad, con un equipo y una técnica adecuados. La ecografía pélvica transabdominal puede ser muy útil para valorar alteraciones anatómicas en la adolescente.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 142.1 Amenorrea

Krishna K. Upadhyay y Gina S. Sucato

La **amenorrea**, o ausencia de menstruación, requiere evaluación a los 15 años de edad, en caso de que no haya habido menstruaciones en los 3 años posteriores al comienzo de la pubertad (**amenorrea primaria**) o si no ha habido menstruación en la duración equivalente a los 3 ciclos previos en una paciente posmenárquica (**amenorrea secundaria**). No obstante, hay que tener en cuenta algunas advertencias: se debe iniciar una valoración del retraso puberal ante la ausencia de cualquier signo puberal en una niña de 13 años; en las pacientes sexualmente activas o en las que presenten síntomas que sugieran algún trastorno, no se debe demorar el estudio aunque no haya transcurrido el tiempo equivalente a 3 ciclos sin menstruación; en pacientes cuyo desarrollo mamario empezó entre los 8 y los 9 años, puede estar justificada la observación durante > 3 años en algunos casos, ya que hay datos que indican que la edad de la telarquia ha disminuido, mientras que la de la menarquia no lo ha hecho. Por otra parte, se puede mantener una actitud expectante con una vigilancia estrecha en caso de que la anamnesis, la exploración física (en la que se evidencien algunos signos de desarrollo puberal) y los antecedentes familiares sugieran un retraso constitucional de la pubertad.

El diagnóstico diferencial de la amenorrea es muy extenso (tabla 142.2) y requiere una anamnesis y una exploración física minuciosas que determinarán los estudios necesarios para el diagnóstico. En la valoración es fundamental comprender la cronología y el ritmo de aparición de los hitos puberales de la paciente. La evaluación de una paciente que presenta amenorrea debe iniciarse confirmando si ha tenido una hemorragia menstrual previa. Ciertos aspectos de la amenorrea primaria y de la secundaria son idénticos. Los trastornos que pueden interrumpir el ciclo menstrual pueden también impedir la menarquia. No obstante, en las pacientes con amenorrea primaria se deben considerar también los trastornos genéticos y anatómicos (tabla 142.3).

**Tabla 142.2** Causas de amenorrea (primaria o secundaria)

Embarazo (independientemente de la anamnesis, puede provocar amenorrea primaria o secundaria)
Causas funcionales hipotalámicas (estrés, pérdida de peso, desnutrición, alto grado de ejercicio físico, deficiencia energética incluso con peso normal)
Tríada de la atleta (disponibilidad energética inadecuada, amenorrea y densidad ósea reducida)
Trastornos de la conducta alimentaria
Insuficiencia ovárica prematura (autoinmune, idiopática, por galactosemia o secundaria a radiación o quimioterapia)
Lesión hipotalámica y/o hipofisaria (p. ej., por radiación, tumor, traumatismo cerebral, cirugía, hemocromatosis, defectos de la línea media cerebral, tales como displasia septoóptica e hipofisis autoinmune)
Enfermedades tiroideas (hipertiroidismo o hipotiroidismo; este último se suele asociar a hemorragias abundantes)
Prolactinoma
Enfermedad sistémica (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal, cardiopatía congénita cianótica, anemia falciforme, fibrosis quística, enfermedad celíaca)
Hiperandrogenismo (síndrome del ovario poliquístico, hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, tumor o disfunción suprarrenal)
Drogas y fármacos (p. ej., drogas ilegales, antipsicóticos atípicos, hormonas)
Síndrome de Turner con mosaicismo

## ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Deben formar parte de la anamnesis elementos importantes como la ingesta alimentaria diaria, el grado de actividad física y una revisión exhaustiva de cualquier síntoma presente de forma continuada, como fiebre, cefalea, cambios en la visión, problemas respiratorios o gastrointestinales (GI) crónicos, cambios en los hábitos intestinales, galactorrea, cambios en el pelo o las uñas, exceso de vello corporal, acné grave, molestias musculoesqueléticas sin explicación y cambios en la secreción vaginal (que puede llegar a desaparecer en mujeres hipoestrogénicas por motivos como una ingesta calórica reducida). Se debe anotar cualquier enfermedad general presente y si está controlada, así como la existencia de anomalías renales o esqueléticas, algunas de las cuales pueden estar asociadas a alteraciones del sistema reproductor. Hay que documentar el consumo de fármacos, sobre todo los prescritos por trastornos psiquiátricos. Se obtendrán datos sobre los antecedentes familiares de edad de la menarquia, trastornos de la conducta alimentaria (v. cap. 41) y **síndrome del ovario poliquístico (SOPQ;** v. cap. 567). Es necesario realizar una anamnesis social detallada, sobre todo en lo referente a la presencia o ausencia de actividad o abusos sexuales (v. cap. 16.1).

La exploración física debe comenzar por la revisión cuidadosa de la trayectoria en la curva de crecimiento. Además de buscar una enfermedad general no diagnosticada, hay que buscar datos que orienten hacia un trastorno alimentario, una enfermedad tiroidea o un hiperandrogenismo. En la exploración se debe comprobar el índice de masa corporal, los pulsos ortostáticos, la presión arterial, la dentición, la presencia de anosmia o hiposmia (que podrían sugerir un síndrome de Kallmann; v. cap. 601.2), el agrandamiento de las parótidas, la palpación tiroidea, una posible hepatomegalia u otras masas abdominales, las adenopatías, la presencia o ausencia de tejido mamario (por palpación, no por inspección) y el EMS (v. cap. 132). Al explorar la piel se debe buscar la presencia de lanugo, piel seca o descamada, pérdida de pelo en el cuero cabelludo o en las cejas, estrías, acantosis *nigricans* o acné. En la exploración genital se observará el EMS y el aspecto de la vagina, que debe ser rosada y húmeda; una mucosa fina, seca y enrojecida sugiere una deficiencia estrogénica. El clítoris debe medir < 1 cm. En las pacientes con amenorrea primaria se debe comprobar la permeabilidad de la vagina de una forma indolora, mediante una torunda fina humedecida con suero salino, poniendo cuidado para evitar el himen. Si la paciente no tolera la exploración del cuello uterino y del útero, se recomienda practicar una ecografía pélvica en caso de amenorrea primaria, seguida de una RM, si se requiere más detalle.

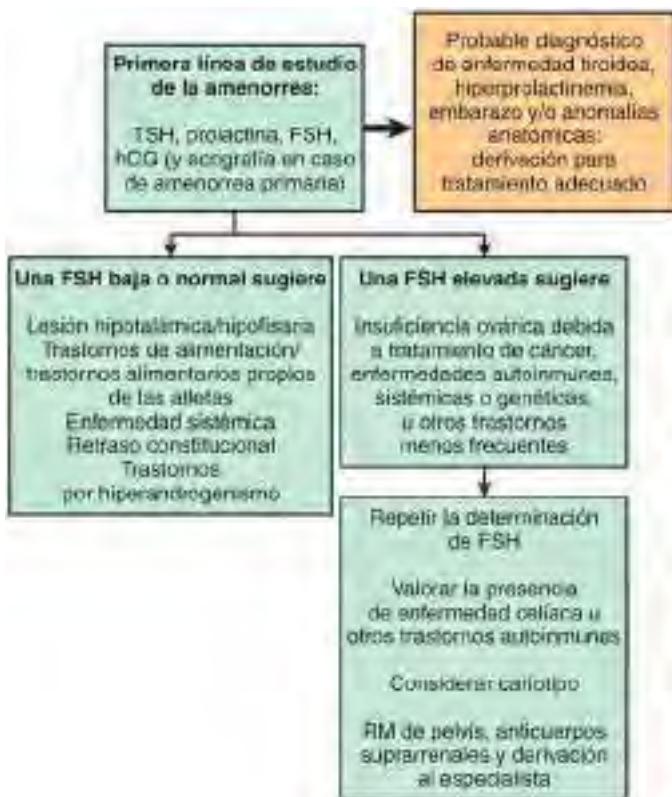
## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En todas las pacientes que presenten amenorreas es razonable realizar una prueba de embarazo en orina y medir los niveles plasmáticos de prolactina, tirotropina y hormona foliculoestimulante (FSH) (fig. 142.1). La elevación de FSH (> 30 mUI/ml) en una mujer con amenorrea sugiere insuficiencia ovárica y, si se confirma al repetir los análisis, se recomienda realizar una ecografía pélvica y un cariotipo y derivar a la paciente a un especialista. Las pruebas diagnósticas en la paciente que presenta amenorrea han de dedicarse a su anamnesis y su exploración física (tabla 142.4).

En pacientes con signos de hiperandrogenismo (p. ej., acné grave o hirsutismo), o que presenten estigmas físicos asociados a SOPQ (aumento rápido de peso durante la pubertad, acantosis *nigricans*), se valorará la determinación de los niveles de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) (en muestras recogidas aproximadamente a las 8 de la mañana), de testosterona libre y total, de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S) y de androstendiona. El SOPQ afecta hasta al 15% de las mujeres; los criterios diagnósticos en

**Tabla 142.3** Otras causas de amenorrea primaria

Retraso psicológico/constitucional
Alteraciones anatómicas
Agenesia de los conductos de Müller
Himen imperforado
Tabique vaginal transverso
Trastornos genéticos
Trastornos del desarrollo sexual 46,XY (p. ej., síndrome de insensibilidad androgénica, deficiencia de 5 $\alpha$ -reductasa y deficiencia de 17 $\alpha$ -hidroxilasa)
Disgenesia gonadal mixta (asociada a una serie de patrones cromosómicos diferentes)
Síndrome de Turner (debido a 45,X o a una serie de mosaicismos u otros cariotipos anómalos)
Hipogonadismo hipogonadotropo genético (p. ej., síndrome de Kallmann ligado al cromosoma X)



**Fig. 142.1** Pruebas diagnósticas iniciales para evaluar la amenorrea. FSH, hormona foliculoestimulante; hCG, gonadotropina coriónica humana; LH, hormona luteinizante; RM, resonancia magnética.

**Tabla 142.4** Pruebas de laboratorio indicadas para estudiar a las pacientes con hemorragia uterina anormal

Testosterona total y libre*
Estudios de función hepática, renal y tiroidea
Hemograma completo con recuento de plaquetas
Prueba de embarazo en orina (independientemente de la anamnesis)
Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN), u otras pruebas equivalentes, para clamidiasis, gonorrea y tricomoniasis
Tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial
Ferritina
Actividad del antígeno del factor de von Willebrand, del cofactor de la ristocetina y del factor VIII†
Ecografía pélvica si persiste la hemorragia a pesar del tratamiento

\*En pacientes con signos o síntomas que sugieran SOPQ, como acné, hirsutismo, obesidad, acantosis nigricans y antecedentes de frecuencia menstrual escasa.

†Cualquier alteración hallada debe ir seguida de una agregación plaquetaria inducida por ristocetina y de la determinación de multímeros del factor de von Willebrand. La realización de la prueba en los 3 primeros días de la menstruación, y antes de instaurar un tratamiento con estrógenos, reduce la probabilidad de obtener resultados falsos negativos. Puede ser necesario repetir las pruebas en las pacientes en las que existe un alto grado de sospecha antes de realizarlas.

adolescentes son discutibles, aunque entre ellos se encuentran las variaciones de la irregularidad menstrual (desde la amenorrea hasta la HUA), y datos físicos o bioquímicos que indiquen un exceso de andrógenos. La interpretación de la morfología ovárica poliquística identificada en la ecografía en adolescentes puede resultar compleja y, en ellas, la prueba ecográfica no es necesaria para el diagnóstico.

A excepción del embarazo, el retraso constitucional y el himen imperforado, las demás enfermedades que pueden producir amenorrea primaria se asocian a disminución de la fertilidad; en consecuencia, el diagnóstico puede desencadenar una intensa respuesta emocional en la paciente y en su familia. Por este motivo, antes de solicitar ningún estudio para confirmar estos diagnósticos (p. ej., cariotipo, RM de los órganos reproductores), el médico debe considerar cuidadosamente las implicaciones y estar preparado

para derivar a la paciente a especialistas con experiencia en el tratamiento a largo plazo de estos trastornos.

No es necesaria la realización de una RM cerebral en todas las pacientes en las que se sospeche una amenorrea hipotalámica, si esta suposición se basa en el hallazgo de niveles prepúberes de hormona luteinizante (LH) y niveles bajos de FSH, mediante métodos ultrasensibles, así como en una anamnesis y exploración física compatibles. Sin embargo, se considerará la RM en las pacientes que refieran cefaleas con un carácter distinto del estado inicial, vómitos persistentes, cambios en la sensación de sed, en el ritmo de micción o en la visión, aumento de prolactina o galactorrea, u otros síntomas neurológicos.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la amenorrea varía ampliamente dependiendo de la causa subyacente. Muchos diagnósticos precisan la derivación a especialistas en endocrinología, medicina del adolescente, ginecología y otros subspecialistas quirúrgicos; a menudo es necesario colaborar también con otros profesionales, como psicólogos o nutricionistas. En las pacientes con SOPQ, el pilar central del tratamiento consiste en suprimir los andrógenos ováricos (habitualmente mediante anticonceptivos hormonales combinados, es decir, con estrógenos y progestágenos) y en poner en práctica modificaciones del estilo de vida, a fin de reducir la obesidad y la resistencia a la insulina. Las pacientes con tolerancia a la glucosa anómala pueden beneficiarse de la adición de metformina. La espironolactona, un bloqueante de los receptores androgénicos, se usa asimismo para reducir los efectos androgénicos, incluido el hirsutismo. Dada la elevada prevalencia de **síndrome metabólico** en el SOPQ, es conveniente considerar la evaluación de la diabetes y la hiperlipidemia concomitantes, mediante pruebas periódicas de cribado lipídico y de tolerancia a la glucosa, en especial en pacientes obesas, en las que presentan factores de riesgo familiares y en las que manifiestan otros signos, como acantosis nigricans e hipertensión. En las pacientes que presenten trastornos de la conducta alimentaria u otras afecciones con desequilibrios energéticos que provocan un hipoestrogenismo, las claves del tratamiento son la normalización del peso y la mejora del estado nutricional. El inicio de la terapia hormonal no se recomienda de manera sistemática en estas pacientes. Sin embargo, para las que continúan siendo amenorreicas tras una prueba de modificación nutricional y de la actividad, es posible considerar el uso a corto plazo de **terapia estrogénica transdérmica** (E2), para proteger la salud ósea. En las mujeres con amenorrea por insuficiencia ovárica (o ausencia de ovarios) es necesario administrar hormonas exógenas durante todo el desarrollo puberal. Los expertos recomiendan comenzar a los 10-12 años de edad con un parche transdérmico de estrógenos a dosis bajas, para luego aumentar la dosis de estrógenos y de progestágenos cíclicos. El tratamiento de mantenimiento continuado puede aplicarse con productos combinados a dosis elevadas, como anticonceptivos hormonales combinados, en píldoras, parches o anillos.

En el caso de las pacientes con **amenorrea secundaria** no se recomienda el uso de hormonas para provocar la hemorragia menstrual (p. ej., con anticonceptivos hormonales combinados) en ausencia de una clara indicación (SOPQ o anticoncepción), ya que así quedaría enmascarado el patrón menstrual que presentase la paciente con posterioridad. No obstante, en pacientes con unos niveles de estrógenos pospuberales normales puede ser útil la administración de progesterona para inducir la descamación del endometrio de forma periódica (cada 4-12 semanas), para que no se acumule y evitar así que las menstruaciones posteriores sean demasiado abundantes. Una pauta muy habitual consiste en 10 mg diarios de medroxiprogesterona durante los 12 primeros días del mes.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 142.2 Hemorragia uterina anormal

Krishna K. Upadhyaya y Gina S. Sucato

La hemorragia uterina anormal (HUA) es un término amplio que utiliza para describir cualquier patrón de sangrado menstrual que se aleje de lo considerado fisiológico. Es recomendable que los médicos clasifiquen el patrón anómalo dentro de una categoría en función de los síntomas de la paciente; los más frecuentes son las menstruaciones irregulares (HUA/SIM: **sangrado intermenstrual**) o abundantes (HUA/SMA: **sangrado menstrual abundante**).

### MENSTRUACIÓN IRREGULAR

La American Academy of Pediatrics (AAP) recomienda tratar la menstruación como una *constante vital* más en las visitas rutinarias. Aunque es habitual que la menstruación sea irregular en los primeros años tras la

menarquia, en caso de que los patrones menstruales se alejen demasiado de lo normal para la edad es necesario realizar un estudio. Incluso en el primer año tras la menarquia, la menstruación no debe tener una periodicidad inferior a los 45 días. Con la edad, la menstruación se va regularizando; al tercer año tras la menarquia, el periodo suele ser de 21-35 días, con una duración de la menstruación de 3-7 días. Normalmente, la duración del ciclo de una adolescente se establece a los 19-20 años de edad.

No es frecuente que las adolescentes refieran un periodo menstrual inusualmente corto o una menstruación demasiado escasa. No obstante, la menstruación infrecuente breve o escasa debe evaluarse de modo similar a la amenorrea secundaria. Son mucho más corrientes las consultas por HUA en mujeres con un sangrado menstrual excesivo.

En los primeros años tras la menarquia, la causa más común de HUA en adolescentes es la anovulación por la inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. En ausencia de un pico de LH que estimule la ovulación a mitad del ciclo, no se producirá progesterona en el cuerpo lúteo. Sin los efectos estabilizadores de la progesterona sobre el endometrio, aumenta el riesgo de hemorragias irregulares. Las hemorragias irregulares debidas a anovulación, en ausencia de un trastorno anatómico, sistémico o endocrinológico, se clasifican como **HUA provocada por disfunción ovárica (HUA-O)**; anteriormente denominada hemorragia uterina disfuncional). A pesar de ser la causa más frecuente de sangrado menstrual anormal entre las adolescentes, la HUA-O se diagnostica por exclusión. A la hora de hacer el diagnóstico diferencial es importante recordar que la mayoría de las alteraciones que provocan amenorrea pueden causar anovulación en primer lugar y que la anovulación es un factor de riesgo clave para la irregularidad menstrual. En la tabla 142.5 se enumeran las causas de HUA.

Es frecuente la hemorragia no prevista durante el uso de anticonceptivos hormonales, en especial cuando se usan métodos solo a base de progestágenos puros. Entre las causas habituales se cuentan el incumplimiento, las interacciones con otros medicamentos (ya sean con o sin receta) y el

tabaquismo. Es importante indicar a las pacientes que este tipo de sangrados son benignos, y no constituyen un motivo para interrumpir un método anticonceptivo por lo demás satisfactorio.

## MENSTRUACIÓN ABUNDANTE Y PROLONGADA

Las hemorragias irregulares, en concreto las provocadas por anovulación, pueden ser prolongadas y abundantes (v. tabla 142.5). Sin embargo, en las pacientes con una menstruación regular y cíclica que presenten un sangrado prolongado y/o abundante, hay que sospechar firmemente la existencia de una causa hematológica. La **enfermedad de von Willebrand** y los trastornos de la coagulación están presentes en hasta el 13 y el 44%, respectivamente, de las mujeres con sangrado menstrual lo suficientemente abundante como para justificar su hospitalización. Otros síntomas indicativos de trastornos hemorrágicos son empapamiento (tener que cambiar la compresa o tampón más de una vez por hora), expulsión de coágulos de más de 2,5 cm de diámetro, menstruaciones de más de 7 días, antecedentes de quistes ováricos hemorrágicos, sangrado excesivo tras las heridas o tras intervenciones quirúrgicas, y familiares de primer grado con menstruaciones abundantes o epistaxis que hayan requerido tratamiento médico.

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la tabla 142.4 se enumeran las pruebas de laboratorio que deben plantearse en las pacientes con hemorragias menstruales largas y/o abundantes. Las mujeres que presenten un sangrado abundante de forma persistente, a pesar de unos resultados negativos en estas pruebas, deben ser remitidas a un hematólogo para estudiar la presencia de trastornos de la función plaquetaria, deficiencias de factores de la coagulación y otros problemas menos frecuentes. En la evaluación inicial, la rapidez de la pérdida de sangre y el nivel de hemoglobina determinan la **gravedad de la hemorragia**: leve (hemoglobina >10 g/dl), moderada (hemoglobina: 8-10 g/dl) o grave (hemoglobina <8 g/dl).

**Tabla 142.5** Causas de menstruación irregular/hemorragia uterina anormal

CAUSAS DE HUA	EJEMPLOS	CARACTERÍSTICAS
Inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico (HUA-O)	Paciente en los 2 primeros años tras la menarquia	Indolora; la paciente responde al tratamiento hormonal
Variaciones de peso, trastorno de la alimentación o exceso de ejercicio	Anorexia nerviosa, bulimia, aumento o pérdida de peso de más de 4,5 kg por cualquier causa	La pérdida de peso provoca más habitualmente menstruaciones más escasas y menos frecuentes
Causas endocrinológicas	Enfermedad tiroidea, síndrome del ovario poliquístico (SOPQ)	La hemorragia suele aumentar en el hipotiroidismo y reducirse en el SOPQ y en el hipertiroidismo
Complicaciones del embarazo	Amenaza de aborto, endometritis posparto o tras un aborto	Antecedentes de actividad sexual y/o embarazo
Infecciones	Cervicitis, condiloma, enfermedad pélvica inflamatoria	La hemorragia no suele ser intensa y puede aparecer con el coito
Traumatismos	Violación, lesiones genitoperineales	Los antecedentes serán evidentes para las pacientes que han menstruado, a menos que padeczan una discapacidad intelectual
Cuerpo extraño vaginal	Toallitas de papel, preservativos rotos, tampones	Asociación con mal olor y secreción vaginal, pero no suele haber sangrado intenso
Causas hematológicas	Enfermedad de von Willebrand, trastornos de la función plaquetaria, trombocitopenia (púrpura trombocitopénica idiopática, inducida por fármacos), condición de portadora de hemofilia, deficiencia de factores de la coagulación, leucemia	La hemorragia es intensa y/o prolongada y con frecuencia regular, puede aparecer con la menarquia, puede acompañarse de antecedentes familiares (histerectomía o ablaciones uterinas, o cauterización por epistaxis) o una exploración física sugestivos (equimosis, petequias)
Fármacos	Estrógenos, progestágenos (en forma de comprimidos, parches, anillos, inyecciones, implantes o dispositivos intrauterinos), andrógenos, fármacos que provocan liberación de prolactina (estrógenos, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, metoclopramida), anticoagulantes (heparina, warfarina, ácido acetilsalicílico y AINE) e IRS	Afectación del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico, del endometrio, de las plaquetas o de la cascada de la coagulación
Anatómicas	Obstrucción parcial de la vagina o del útero que provoca hemorragia asincrónica, pólipos o miomas cervicales o endometriales, hemangiomas, malformaciones vasculares uterinas, cáncer del aparato genital/reproductor	La mayoría de estas entidades son sumamente infrecuentes, sobre todo las neoplasias del aparato reproductor
Enfermedades sistémicas	Enfermedad celíaca, artritis reumatoide, síndrome de Ehlers-Danlos	Se acompañan de otros signos de la enfermedad

## TRATAMIENTO

En los casos **leves**, se recomienda aportar hierro, y la paciente debe mantener un calendario menstrual para controlar los patrones de hemorragia posteriores. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE, p. ej., naproxeno) son más eficaces que el placebo para tratar las hemorragias abundantes, al tiempo que contribuyen a tratar la dismenorrea concurrente en caso de haberla. La hemorragia activa suele responder a los ciclos de cualquier método anticonceptivo hormonal combinado (es decir, estrógenos y progestágenos), comenzando con dos dosis al día, si es necesario, hasta que se detenga el sangrado. Si existe alguna contraindicación para administrar estrógenos, se puede pautar un tratamiento con progestágenos puros, como acetato de medroxiprogesterona o de noretindrona, 10 mg/día v.o., ya sea de forma continua o durante 12 días al mes. Este último régimen provocará hemorragias mensuales.

En caso de anemia **moderada** se puede utilizar cualquiera de los regímenes hormonales mencionados. No obstante, es posible que sea necesario comenzar con 3-4 píldoras anticonceptivas orales combinadas (AOC) (o 3-4 dosis de 10 mg de medroxiprogesterona) al día, con medicación adicional para controlar las náuseas. La dosis puede reducirse gradualmente en las 2 semanas siguientes, hasta mantenerla en una dosis diaria. Es preciso el tratamiento hospitalario en pacientes que presenten hemorragias continuas, síncope o mareos, así como en aquellas cuya hemoglobinas sea <7-8 g/dl.

Las pacientes con anemia **grave** se tratarán con una de las pautas descendentes de hormonas descritas con anterioridad, además de con las infusiones de fluidos y transfusiones de sangre necesarias; se recomienda realizar las extracciones necesarias para los análisis de laboratorio antes de la transfusión. Las pacientes con vómitos u otros síntomas significativos pueden tratarse inicialmente con estrógenos conjugados, en dosis de 25 mg i.v. cada 4-6 horas durante 1-2 días. En las primeras 24 horas se debe añadir un régimen de AOC o de progestágenos, ya que es necesaria la progesterona para estabilizar el endometrio; este tratamiento oral puede conservarse como tratamiento de mantenimiento tras el alta hospitalaria. En el caso excepcional de que no se pueda controlar la hemorragia con tratamientos hormonales, se plantearán intervenciones ginecológicas como el taponamiento uterino mediante balón o gasas para la compresión mecánica del útero. La dilatación y el curetaje, que se practican con frecuencia en las mujeres adultas, no están indicados en las adolescentes casi nunca y aumentan la pérdida de sangre en mujeres con trastornos hemorrágicos.

El tratamiento hormonal para la HUA debe mantenerse durante al menos 3-6 meses, según la edad de la paciente, la evolución previa de las menstruaciones y la gravedad de la presentación, antes de determinar si es necesario continuar con el tratamiento. Otras opciones para el tratamiento de mantenimiento son los parches transdérmicos y los anillos vaginales

hormonales combinados, la administración de acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada, en dosis de 150 mg intramusculares (i.m.) o de 104 mg subcutáneos (s.c.), cada 3 meses y la colocación de un dispositivo intrauterino (DIU) de levonorgestrel, en función de si la paciente requiere anticoncepción a largo plazo. En pacientes que quieran evitar el tratamiento hormonal, se puede administrar ácido tranexámico, en dosis de 1.300 mg v.o. 3 veces al día, hasta los 5 primeros días de cada menstruación, en pacientes que no presenten riesgo aumentado de trombosis.

En las jóvenes con trastornos hemorrágicos, es preferible planificar el tratamiento a largo plazo en colaboración con el hematólogo de la paciente. Las mujeres que padecen un trastorno de la coagulación conocido pueden ser hasta 5 veces más propensas a presentar unas menstruaciones abundantes. Por tanto, puede ser útil establecer un plan por adelantado, cuando la paciente aún es premenárquica, para el caso de que se produzca una hemorragia aguda abundante durante la primera menstruación de la paciente.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 142.3 Dismenorrea

Krishna K. Upadhyaya y Gina S. Sucato

La **dismenorrea**, que consiste en el dolor uterino que precede y acompaña a la menstruación, aparece hasta en el 90% de las mujeres de entre 17 y 24 años de edad. Aunque a menudo es tan grave como para interferir en la escuela y otras actividades, muchas adolescentes no tratan suficientemente los síntomas y menos todavía acuden al médico en busca de alivio.

La dismenorrea puede ser primaria o secundaria. La **dismenorrea primaria**, que se caracteriza por la ausencia de enfermedades pélvicas específicas, es con diferencia la forma más frecuente y constituye el 90% de los casos. Después de ovular, el descenso de progesterona induce la síntesis de prostaglandinas en el endometrio, que estimulan la vasoconstricción, la isquemia y el dolor local en el útero, así como la contracción del músculo liso, que explica tanto los síntomas uterinos como los GI. Al estar asociada a la ovulación, la dismenorrea primaria suele aparecer al menos 12 meses después de la menarqua.

La **dismenorrea secundaria** se debe a trastornos subyacentes como alteraciones anatómicas o a infecciones como la enfermedad pélvica inflamatoria. Sin embargo, la causa más frecuente de dismenorrea secundaria entre las adolescentes es la **endometriosis**, una enfermedad que consiste en la implantación de tejido endometrial en localizaciones externas al útero, normalmente cerca de las trompas de Falopio y en los ovarios. Es habitual

**Tabla 142.6** Diagnóstico diferencial de la amenorrea en adolescentes\*

PRESENTACIÓN		DIAGNÓSTICO
Primaria	Dolor tipo cólico que puede acompañarse de: dolor/pesadez en la parte inferior de la espalda y la parte superior de los muslos, náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, dolor mamario, fatiga y mareo; los síntomas comienzan con el flujo menstrual o poco antes y duran 1-3 días	Exploración física normal; exploración interna solo en adolescentes sexualmente activas. La ecografía se reservará para las pacientes con presentaciones atípicas (p. ej., comienzo en la menarqua) o con dolor que no responde al tratamiento con AINE ni hormonas
Endometriosis y adenomiosis <sup>†</sup>	Dismenorrea <b>cada vez más grave a pesar del tratamiento</b> ; el dolor, que se exacerba durante la menstruación, puede aparecer también de forma acíclica	Mayor riesgo en pacientes con alteraciones obstructivas y posiblemente trastornos de la coagulación; no obstante, la mayoría de las adolescentes con endometriosis tienen una anatomía y unos índices de coagulación normales; el diagnóstico se realiza visualmente durante la cirugía. <i>Se encuentra en el 69% de las adolescentes que se someten a laparoscopia por dolor pélvico persistente</i>
Anomalías de los conductos müllerianos con obstrucción parcial de la salida	El dolor comienza con la menarqua o poco después y coincide con la hemorragia; presencia de anomalías <b>conocidas de las vías urinarias</b> (a menudo coexisten con las anomalías müllerianas)	La ecografía pélvica mostrará las anomalías uterinas (p. ej., cuerno uterino rudimentario); puede ser necesaria una RM para identificar algunas lesiones (p. ej., hemivagina obstruida). <i>Se encuentra en el 80% de las adolescentes que se someten a laparoscopia por dolor pélvico persistente</i>
Enfermedad pélvica inflamatoria	Comienzo brusco de la dismenorrea, más grave que el basal en adolescentes sexualmente activas; la presentación puede variar desde molestias leves hasta un abdomen agudo	El diagnóstico clínico se realiza mediante el hallazgo de inflamación uterina o de los anejos en la exploración pélvica bimanual (v. cap. 146); otras características son disuria, dispareunia, <b>secreción vaginal</b> , fiebre y recuento leucocitario elevado
Complicación del embarazo	El dolor coincidente con hemorragia puede diagnosticarse erróneamente como dismenorrea	Ánalisis de orina positivo para la gonadotropina coriónica humana

\*Los términos en negrita son indicativos de señales de advertencia del diagnóstico.

<sup>†</sup>La adenomiosis es la presencia de tejido endometrial en el miometrio uterino.

**Tabla 142.7** Tratamiento de la dismenorrea

	FÁRMACO	RÉGIMEN	COMENTARIOS
AINE (hasta 5 días)	Ibuprofeno, 200 mg Naproxeno sódico, 275 mg Celecoxib (inhibidor de la ciclooxygenasa [COX]-2)*	2 comprimidos v.o. cada 4-6 h 550 mg como dosis de carga; después 275 mg v.o. cada 6 h 400 mg; después 200 mg v.o. cada 12 h o a demanda	De venta sin receta médica Puede que los pacientes prefieran el régimen equivalente de 550 mg v.o. cada 12 h Puede administrarse a pacientes con enfermedad de von Willebrand
Anticonceptivos hormonales	Anticonceptivos combinados orales o anillo vaginal	Los regímenes hormonales continuos (frente a la pauta clásica de 21 días con hormonas seguidos de 7 días con placebo) tal vez proporcionen un mayor alivio, pero aumentan el riesgo de hemorragia intermenstrual	Escasos datos que defiendan los anillos y píldoras con respecto al parche con hormonas combinadas para esta indicación; el tratamiento puede basarse en las preferencias de la paciente
	Métodos progestágenos puros	ADMP 150 mg i.m. o 104 mg s.c. cada 3 meses; dispositivo intrauterino de levonorgestrel hasta 5 años, implante de etonogestrel hasta 3 años	El ADMP puede tener como efectos secundarios aumento de peso e interferencia en el aumento de la densidad ósea prevista durante la adolescencia, así como mayor tasa de abandono que los dos métodos ARAP
Agonista de la hormona liberadora de gonadotropina	Leuprolida de liberación prolongada	11,25 mg i.m. cada 3 meses	Valorar en pacientes con sospecha de endometriosis que no responde a los métodos hormonales; se recomienda añadir hormonas como coadyuvante para prevenir la pérdida de densidad ósea

\*Este medicamento puede provocar episodios cardiovasculares y gastrointestinales graves. Se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática, insuficiencia cardíaca, antecedentes de hemorragias o úlceras digestivas. Se puede consultar toda la información sobre la prescripción en [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda/docs/label/2011/020998x03\\_021156s003lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda/docs/label/2011/020998x03_021156s003lbl.pdf).

ADMP, acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; ARAP, anticonceptivos reversibles de acción prolongada.

que haya alguna familiar que también padezca endometriosis. Aunque es característico el dolor intenso con la menstruación, en las adolescentes también puede cursar con dolor no cíclico.

Aunque casi siempre se trate de una dismenorrea primaria, es necesario realizar una anamnesis y una exploración física cuidadosas en las adolescentes que consulten por dolor pélvico. No es necesaria la exploración pélvica interna en las mujeres sin experiencia sexual y cuya presentación sea compatible con una dismenorrea primaria. El estreñimiento puede tener una variación cíclica en muchas mujeres, sobre todo en las que padecen síndrome del intestino irritable, y no es raro que contribuya al dolor. Se suele denominar **mittleschmerz** a un dolor intenso y breve asociado a la ovulación que se produce a mitad del ciclo y que explicaría lo que en un principio se pensaba que era un dolor pélvico no cíclico. En la tabla 142.6 se resumen el diagnóstico diferencial y las señales de alarma que deben hacer sospechar una amenorrea secundaria. Los quistes ováricos, que a menudo preocupan a los familiares, suelen ser pasajeros e indoloros.

El tratamiento de la dismenorrea primaria debe orientarse a prevenir el aumento o a reducir la producción de prostaglandinas. El pilar principal del tratamiento es la inhibición de la prostaglandina sintetasa con AINE (tabla 142.7), que se deben comenzar a tomar el primer día de menstruación o, preferiblemente, el día anterior. No suele ser necesario tomar dosis elevadas durante todo el día más allá de los dos primeros días. No existen datos suficientes como para establecer recomendaciones terapéuticas específicas sobre el ejercicio físico, pero hay que tranquilizar a las pacientes diciéndoles que no solo está permitido participar en los deportes y actividades extraescolares habituales, sino que esto sirve de indicador para comprobar la idoneidad del tratamiento.

En las adolescentes con dolor que no responde a las dosis óptimas de AINE o que, además, solicitan anticoncepción, cualquiera de las formas disponibles de anticonceptivos hormonales mejorará los síntomas de dismenorrea. Varios ensayos han estudiado tratamientos adyuvantes como el calor, aromaterapia, acupresión, acupuntura, estimulación nerviosa transcutánea, remedios de herbolario, yoga y suplementos dietéticos; sin embargo, el principal tratamiento de segunda línea son las hormonas. Su mecanismo no está del todo definido, pero se cree que incluye la eliminación de la producción de progesterona por parte del cuerpo lúteo para los métodos que evitan la ovulación y una reducción en la síntesis de prostaglandinas al disminuir el espesor del endometrio. Pueden ser necesarios hasta tres ciclos para que se observen los beneficios del tratamiento en su totalidad. Parece que los métodos y regímenes que eliminan el intervalo con placebo proporcionan un mayor alivio. En aquellas mujeres con dolor persistente a pesar de más de tres meses de tratamiento hormonal, es recomendable indagar las posibles causas para adaptar el tratamiento.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 142.4 Síndrome premenstrual y trastorno disfórico premenstrual

Krishna K. Upadhyaya y Gina S. Sucato

El **trastorno disfórico premenstrual (TDPM)** es un trastorno depresivo que se diferencia de otros trastornos depresivos por su momento de aparición. Los síntomas de ansiedad y de estado de ánimo deprimido comienzan en la fase lútea del ciclo menstrual (es decir, en la segunda mitad, después de la ovulación) y mejoran pocos días después del comienzo de la menstruación. El TDPM produce un malestar y un deterioro funcional significativos y puede ir acompañado de síntomas físicos y conductuales. El TDPM aparece en el 2-6% de las mujeres con menstruación del mundo. Gracias a la inmensa cantidad de pruebas científicas, ha sido incluido en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª edición (DSM-5)* como un trastorno depresivo diferenciado que responde al tratamiento adecuado (tabla 142.8). El TDPM se diferencia del **síndrome premenstrual (SPM)**, que tiene una cronología similar y que aparece hasta en el 30% de las adolescentes, por la gravedad y consecuencias de los síntomas afectivos. Los síntomas premenstruales son precipitados por la ovulación; los síntomas reaparecen con cada fase lútea y desaparecen hacia el final de la menstruación. Hasta la mitad de las mujeres que refieren SPM no cumplen los criterios diagnósticos del TDPM al valorar los síntomas de forma prospectiva. Por tanto, es necesario el uso de un calendario menstrual para documentar los síntomas de forma prospectiva, ya que es importante distinguir el TDPM de la ansiedad, la depresión u otros trastornos mentales cuyos síntomas se exacerban de forma cíclica, pero que están presentes a lo largo de todo el ciclo.

El éxito del tratamiento se mide por la mejoría en los síntomas de la paciente. En casos leves de SPM, las adolescentes pueden obtener un alivio suficiente tras ser informadas sobre la relación entre los síntomas y el ciclo menstrual y tras recibir instrucciones sobre técnicas de gestión del estrés, entre ellas el ejercicio físico. No existen suficientes datos que respalden la eficacia de la mayoría de los métodos anticonceptivos hormonales combinados para tratar el SPM, sobre todo en adolescentes. No obstante, algunos expertos recomiendan esta opción terapéutica para las pacientes que también sufren dismenorrea o necesiten anticoncepción.

La opción terapéutica para el SPM y el TDPM graves que cuentan con un mayor respaldo científico es el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), que constituyen la primera línea de tratamiento en las mujeres adultas. A diferencia de lo que sucede en el tratamiento de la depresión, los ISRS tienen un rápido efecto en el TDPM, por lo que se pueden prescribir tanto de forma continua como intermitente, comenzando con la ovulación (o cuando comiencen los síntomas de la fase lútea) y acabando

**Tabla 142.8** Criterios diagnósticos para el trastorno disfórico premenstrual

- A. En la mayoría de los ciclos menstruales, al menos cinco síntomas han de estar presentes en la última semana antes del inicio de la menstruación, empezar a mejorar unos días después del inicio de la menstruación y hacerse mínimos o desaparecer en la semana después de la menstruación.
  - B. Uno (o más) de los síntomas siguientes han de estar presentes:
    1. Labilidad afectiva intensa (p. ej., cambios de humor, de repente está triste o llorosa, o aumento de la sensibilidad al rechazo).
    2. Irritabilidad, o enfado, o aumento de los conflictos interpersonales.
    3. Estado de ánimo intensamente deprimido, sentimiento de desesperanza o ideas de autodesprecio.
    4. Ansiedad, tensión y/o sensación intensa de estar excitada o con los nervios de punta.
  - C. Uno (o más) de los síntomas siguientes también han de estar presentes, hasta llegar a un total de cinco síntomas cuando se combinan con los síntomas del criterio B.
    1. Disminución del interés por las actividades habituales (p. ej., trabajo, escuela, amigos, aficiones).
    2. Dificultad subjetiva de concentración.
    3. Letargo, fatigabilidad fácil o intensa falta de energía.
    4. Cambio importante del apetito, sobrealimentación o anhelo de alimentos específicos.
    5. Hipersomnia o insomnio.
    6. Sensación de estar agobiada o sin control.
    7. Síntomas físicos como dolor o tumefacción mamaria, dolor articular o muscular, sensación de «hinchazón» o aumento de peso.
- Nota: los síntomas de los criterios A-C se han de haber cumplido durante la mayoría de los ciclos menstruales del año anterior.
- D. Los síntomas se asocian a malestar clínicamente significativo o interferencia en el trabajo, la escuela, las actividades sociales habituales o la relación con otras personas (p. ej., evitación de actividades sociales; disminución de la productividad y la eficiencia en el trabajo, la escuela o en casa).
  - E. La alteración no es simplemente una exacerbación de los síntomas de otro trastorno, como el trastorno de depresión mayor, el trastorno de pánico, el trastorno depresivo persistente (distimia) o un trastorno de la personalidad (aunque puede coexistir con cualquiera de estos).
  - F. El criterio A se ha de confirmar mediante evaluaciones diarias prospectivas durante al menos dos ciclos sintomáticos.  
(Nota: el diagnóstico se puede hacer de forma provisional antes de esta confirmación).
  - G. Los síntomas no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento, otro tratamiento) o a otra afección médica (p. ej., hipertiroidismo).

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition (Copyright 2013), American Psychiatric Association, pp 171-172.

cuando se resuelven los síntomas. Las adolescentes pueden tomar las dosis indicadas para mujeres adultas, por ejemplo fluoxetina en dosis de 20 mg/día v.o.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

## Capítulo 143

# Anticoncepción

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

La frecuencia con que los adolescentes experimentan consecuencias de la actividad sexual como embarazos no deseados (v. cap. 144) y enfermedades de transmisión sexual [(ETS); v. cap. 146] es inaceptablemente elevada. Los adolescentes no suelen solicitar asistencia sanitaria sobre salud reproductiva hasta los 6-12 meses posteriores a iniciar las relaciones sexuales; en muchos casos se produce un embarazo y/o se adquiere una ETS durante este periodo. El asesoramiento y las intervenciones educativas, adecuados y tempranos, en los adolescentes, incluido el abordaje directo de la prevención del embarazo no deseado y las ETS, pueden reducir la conducta sexual de riesgo; los jóvenes que planifican su primera relación sexual tienen un 75% más de probabilidades de utilizar algún método anticonceptivo en su primera experiencia sexual. En consecuencia, el asesoramiento apropiado y la pertinente provisión de medios anticonceptivos, según proceda, son un componente esencial de la atención sanitaria global a los adolescentes.

## EFICACIA ANTICONCEPTIVA

Para reducir la tasa de embarazos no deseados, la American Academy of Pediatrics (AAP) y el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomiendan que los adolescentes utilicen las formas más eficaces de anticoncepción reversible. Comparando la eficacia típica de los métodos anticonceptivos, el esquema ilustra un sistema escalonado de evaluación de dichos métodos, de los más a los menos eficaces (fig. 143.1). Los niveles se clasifican en virtud de las **tasas de fracaso del uso habitual**, lo que refleja la eficacia de un método para una persona promedio que puede no utilizar de manera sistemática el método, o bien que puede no utilizarlo siempre de modo correcto (tabla 143.1). Por ejemplo, para las píldoras anticonceptivas orales, la tasa de fracaso del uso habitual es del 7%, mientras que la tasa de fracaso de uso perfecto es <1%. Los métodos del **nivel 1**, los más eficaces, comprenden aquellos en los que las tasas de fracaso son <1 embarazo por 100 mujeres en 1 año de uso habitual, y entre los de nivel 1 reversibles se cuentan los dispositivos intrauterinos (DIU) y los implantes intrauterinos. Los métodos del **nivel 2** registran tasas de fracaso de 4-7 embarazos por cada 100 mujeres en 1 año de uso habitual, y comprenden los anticonceptivos inyectables, los parches anticonceptivos y los anillos vaginales. Los métodos del **nivel 3** presentan tasas de fracaso de >13 embarazos por 100 mujeres y por año de uso habitual, y entre ellos se cuentan los preservativos masculinos y femeninos, el diafragma, el *coitus interruptus* (o «marcha atrás»), las esponjas, los métodos basados en el cálculo de la fertilidad y los espermicidas.

## 143.1 Uso de anticonceptivos

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

### ACTIVIDAD SEXUAL

Según la encuesta de 2015 del Youth Risk Behavior Surveillance System, el 41,2% de los estudiantes estadounidenses de secundaria han mantenido relaciones sexuales, y aproximadamente una tercera parte refirieron ser sexualmente activos.

Aunque los adolescentes estadounidenses y los europeos presentan una gran semejanza en el **grado** y en la **edad de inicio de la actividad sexual**, los estadounidenses usan menos los métodos anticonceptivos y utilizan menos los métodos más eficaces. Las tasas de embarazos en adolescentes se han reducido en todo el mundo gracias al retraso en la edad de inicio de las relaciones sexuales y al mayor uso de anticonceptivos. A pesar de esta reducción, en 2013 EE.UU. seguía presentando la mayor tasa de partos en adolescentes de todos los países industrializados occidentales, con 26,5 nacidos vivos por 1.000 mujeres de 15-19 años (v. fig. 143.1). Esta tasa es casi 1,5 veces mayor que la registrada en 2013 en el Reino Unido, que ostenta la mayor tasa de Europa Occidental, y es casi 8 veces mayor que la más baja, registrada en Suiza. De los 574.000 embarazos en adolescentes registrados en 2011 en EE.UU., el 75% fueron no deseados, lo que indica la necesidad no satisfecha de métodos anticonceptivos fiables y eficaces que los adolescentes puedan utilizar de manera correcta y regular.



**Fig. 143.1** Eficacia de los métodos anticonceptivos. (De Trussell J, Aiken ARA, Micks E, Guthrie K. Contraceptive efficacy, safety, and personal considerations. En Hatcher RA, Nelson AL, Trussell J, et al., eds. Contraceptive technology, ed 21, New York, 2018, Ayer Company Publishers p. 102.)

**Tabla 143.1** Métodos anticonceptivos

MÉTODO	TASA DE FRACASO (%)		ALGUNAS VENTAJAS	ALGUNOS EFECTOS ADVERSOS Y DESVENTAJAS
	Uso habitual*	Uso perfecto		
Implante Nexplanon	0,1%	0,1%	Comodidad; anticoncepción a largo plazo; no se requiere cumplimiento por parte de la paciente; recuperación rápida de la fertilidad después de la retirada	Hemorragia irregular; complicaciones en la retirada
Dispositivos intrauterinos (DIU)			Comodidad; anticoncepción a largo plazo; no se requiere cumplimiento por parte de la paciente; recuperación rápida de la fertilidad después de la retirada	Perforación uterina infrecuente; riesgo de infección en la inserción; anemia
Paragard T380A	0,8%	0,6%	Eficaz durante 10 años; no hormonal	Hemorragia irregular/intensa y dismenorrea
Mirena	0,1%	0,1%	Disminución del sangrado menstrual y la dismenorrea	Hemorragia irregular en los primeros 3-6 meses, seguida de amenorrea; quistes ováricos
Liletta	0,1%	0,1%	Disminución del sangrado menstrual y la dismenorrea	Hemorragia irregular en los primeros 3-6 meses; quistes ováricos
Kyleena	0,2%	0,2%	Marco en T más pequeño y tubo de inserción más estrecho	Hemorragia irregular en los primeros 3-6 meses; quistes ováricos; amenorrea en el 13% de las usuarias después de 1 año
Skyla	0,4%	0,3%	Marco en T más pequeño y tubo de inserción más estrecho	Hemorragia irregular en los primeros 3-6 meses; quistes ováricos; amenorrea en solo el 6% de las usuarias después de 1 año
Esterilización Femenina	0,5%	0,5%	Anticoncepción a largo plazo; no se requiere cumplimiento por parte de la paciente	Potencial de complicaciones quirúrgicas: arrepentimiento en mujeres jóvenes; la reversión a menudo no es posible y es costosa
Masculina	0,15%	0,1%	Anticoncepción a largo plazo; no se requiere cumplimiento por parte del paciente	Dolor en el sitio quirúrgico; arrepentimiento en hombres jóvenes; la reversión a menudo no es posible y es costosa

Tabla 143.1 | Métodos anticonceptivos (cont.)

MÉTODO	TASA DE FRACASO (%)		ALGUNAS VENTAJAS	ALGUNOS EFECTOS ADVERSOS Y DESVENTAJAS
	Uso habitual*	Uso perfecto		
Acetato de medroxiprogesterona inyectable	4%	0,2%	Comodidad; las mismas que las de los anticonceptivos orales de progestágenos puros	Retraso de la reanudación de la fertilidad, hemorragia irregular y amenorrea; ganancia de peso; puede reducir la densidad mineral ósea
Anticonceptivos orales combinados	7%	0,3%	Protección frente a los cánceres ovárico y de endometrio, la EIP y la dismenorrea	Aumento de la incidencia de tromboembolia, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio en fumadoras mayores: náuseas, cefalea; contraindicados durante la lactancia
Anticonceptivos orales de progestágenos puros	7%	0,3%	Protección frente a la EIP, la anemia ferropénica y la dismenorrea; seguros en mujeres lactantes y en las expuestas a riesgo cardiovascular	Hemorragia irregular impredecible; deben tomarse siempre a la misma hora del día
Evra transdérmico	7%	0,3%	Comodidad por aplicarse una sola vez a la semana; iguales beneficios que los anticonceptivos orales combinados	La dismenorrea y las molestias en las mamas pueden ser más frecuentes que con otros anticonceptivos orales: reacciones en el sitio de aplicación; desprendimiento; mayor exposición estrogénica que con los anticonceptivos orales
NuvaRing vaginal	7%	0,3%	Excelente control del ciclo; rápida reanudación de la fertilidad tras la retirada; comodidad por inserción una sola vez al mes	Molestias; secreción vaginal
Diafragma con espermicida	17%	16%	Bajo coste; puede reducir el riesgo de cáncer de cuello uterino	Alta tasa de fracaso; irritación cervicouterina; aumento del riesgo de infección urinaria y síndrome de shock tóxico; algunos casos requieren ajuste por parte de un profesional sanitario; puede ser difícil de obtener; dispensado solo con receta
Preservativo sin espermicida				
Femenino	21%	5%	Protección frente a las ETS; cubre los genitales externos; dispensado sin receta	Alta tasa de fracaso; difícil de insertar; escasa aceptabilidad
Masculino	13%	2%	Protección frente a las ETS; cubre los genitales externos; dispensado sin receta	Alta tasa de fracaso; reacciones alérgicas; escasa aceptabilidad; posible rotura
«Marcha atrás» (coitus interruptus)	20%	4%	No requiere fármacos ni dispositivos	Alta tasa de fracaso
Esponja	14-27%	9-20%	Dispensada sin receta; bajo coste; no requiere ajuste; proporciona 24 horas de protección	Alta tasa de fracaso; contraindicada durante la menstruación; riesgo aumentado de síndrome de shock tóxico
Métodos basados en la observación de la fertilidad	15%	-	Bajo coste; no requieren fármacos ni dispositivos	Alta tasa de fracaso; pueden ser difíciles de aprender; requieren períodos relativamente largos de abstinencia
Método de los días fijos	12%	5%		
Método de los 2 días	14%	4%		
Método de la ovulación	23%	3%		
Método sintotérmico	2%	0,4%		
Espermicida solo	21%	16%	Dispensado sin receta	Alta tasa de fracaso; irritación local; debe volver a aplicarse al repetir el coito; riesgo aumentado de transmisión del VIH
Ningún método	85%	85%	-	-

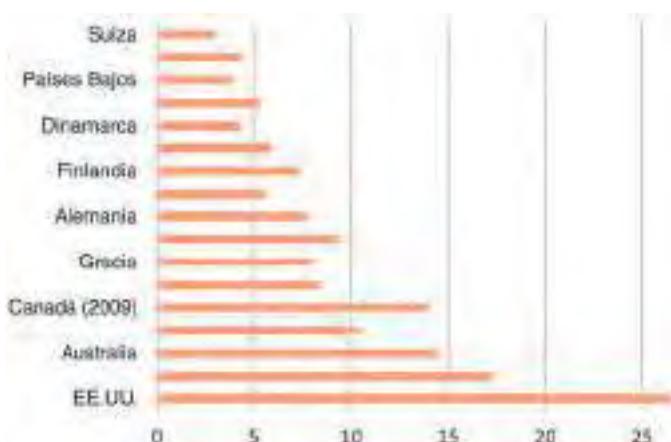
\*Riesgo de embarazo no deseado durante el primer año de uso; datos de Trussell J, et al: *Contraceptive technology*. ed 21, New York, 2018, Ayer Company Publishers. EIP, enfermedad inflamatoria pélvica; ETS, enfermedad de transmisión sexual.

Adaptada de *The Medical Letter: Choice of contraceptives*. Med Lett 57(1477):128, 2015.

## USO DE ANTICONCEPTIVOS ENTRE ADOLESCENTES

Según la National Survey of Family Growth, que recoge datos de entre 2011 y 2013, casi todos los adolescentes con experiencia sexual han utilizado algún método anticonceptivo en el pasado. El método más utilizado por chicas adolescentes es el preservativo, seguido de la «marcha atrás» (ambos métodos poco eficaces) y la píldora (un método de eficacia moderada). Los DIU y los implantes, los métodos reversibles más eficaces, solo son utilizados

por el 4,3% de las usuarias de anticonceptivos de entre 15 y 19 años de edad. El uso de anticonceptivos en la primera relación sexual ha aumentado enormemente en los últimos 50 años. Desde 2010, el preservativo es el método más utilizado en esta primera relación sexual, según refieren >75% de los varones y mujeres. Los factores asociados al uso de anticonceptivos en la **primera relación sexual** son el aumento de la edad de los adolescentes hasta los 17 años, el tiempo que se pasa en la universidad y la planificación de su primera relación sexual.



**Fig. 143.2** Tasa de natalidad entre adolescentes en países con rentas altas, 2013. Nacidos vivos por 1.000 mujeres de 15-19 años de edad. (Datos de United Nations Demographic Yearbook 2014, New York, <http://unstats.un.org/unsd/demographic/products/dyb/dyb2014.htm>, y Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, et al: Births: final data for 2013. Nat Vital Stat Rep 64 (1):1-68, 2015.)

Más de la mitad de las adolescentes con experiencia sexual utilizan los métodos anticonceptivos reversibles considerados entre los más eficaces o moderadamente eficaces. Los adolescentes estadounidenses refieren haber empleado métodos hormonales en su última relación sexual con menos frecuencia que los adolescentes de otros países desarrollados: así, estos métodos fueron usados por el 52% de los adolescentes estadounidenses, frente al 56% de los suecos de 18-19 años, el 67% de los franceses de 15-19 años, el 72% de los británicos de 16-19 años y el 72% de los canadienses de 15-19 años. El uso actual de anticonceptivos en mujeres aumenta al hacerlo la edad de la primera relación, cuando se tienen aspiraciones académicas más elevadas, cuando se acepta la propia actividad sexual y cuando se tiene una actitud positiva frente a la anticoncepción. A pesar de la importancia de la doble protección frente al embarazo no deseado y las ETS, solo el 21,3% de las adolescentes sexualmente activas estadounidenses emplean preservativos, además de otros métodos anticonceptivos más eficaces.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 143.2 Asesoramiento sobre la anticoncepción

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

La entrevista de evaluación de la salud durante las visitas preventivas del adolescente ofrece oportunidades para identificar prácticas de sexo inseguro entre todos los adolescentes, así como para comentar y reforzar las conductas adecuadas de seguridad en el sexo, como la abstinencia (v. cap. 137). Los adolescentes con enfermedades sistémicas, ya sean crónicas o agudas, son especialmente vulnerables a que se omitan los temas referentes a la salud sexual y reproductora en las visitas que realizan, aunque sus necesidades en cuanto a salud sexual son similares a las de los adolescentes sanos (v. cap. 734). Las comorbilidades o los medicamentos que toman estas adolescentes pueden hacer que un embarazo no deseado suponga un riesgo grave para su salud y pueden, asimismo, reducir las opciones anticonceptivas. Los criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos vigentes en EE.UU. definen las alteraciones médicas asociadas a aumento del riesgo de efectos adversos para la salud debidos al embarazo y, asimismo, proporcionan recomendaciones para quienes pueden utilizar en condiciones seguras métodos anticonceptivos específicos.

Los objetivos del asesoramiento de los adolescentes consisten en: 1) comprender sus experiencias, preferencias y percepciones correctas y equivocadas sobre el embarazo y la anticoncepción, 2) ayudarles a valorar el riesgo de una relación sexual no protegida desde su propia perspectiva personal, 3) instruirles en lo que respecta a los diversos métodos disponibles, utilizando información precisa y equilibrada desde el punto de vista médico y proporcionada de un modo libre de prejuicios, y 4) ayudarles a elegir un método seguro y eficaz, que se les pueda proporcionar mediante prescripción o que puedan obtener fácilmente donde se les remita. El asesoramiento debe incluir una revisión de

todos los métodos anticonceptivos disponibles que puedan ser utilizados por los adolescentes de forma segura (véanse los criterios de elegibilidad médica de EE.UU.) empezando por los menos eficaces. La **anticoncepción reversible de acción prolongada** (DIU e implantes) es una opción segura y eficaz para numerosas adolescentes, incluidas las que no han estado embarazadas ni han tenido ningún parto. Se debe informar de las **tasas de fracaso para un «uso habitual»**. Es importante preguntar por el uso de la «marcha atrás», ya que el 60% de los adolescentes la utilizan como método anticonceptivo, y su tasa de fracaso normal es del 20%. También se debe plantear la **abstinencia** como una opción, incluso en el caso de adolescentes que ya hayan tenido relaciones sexuales con anterioridad. La abstinencia situacional puede ser la mejor opción si no se dispone de otro método anticonceptivo en un momento concreto.

Hay que aclarar ciertos conceptos al hablar sobre cada uno de los métodos, como su eficacia, duración, qué habilidades se deben adquirir para su uso correcto y constante, qué efectos secundarios pueden aparecer, cuáles son los beneficios no anticonceptivos del método (p. ej., reducción del sangrado menstrual, protección frente a las ETS) o cuáles son los signos o síntomas de sus posibles complicaciones que precisarían valorarse. El hecho de comentar los efectos secundarios más corrientes permite a los adolescentes adelantarse a ellos y enfrentarse a los posibles cambios con tranquilidad, evitando la interrupción del uso del método. Durante la conversación, se recomienda sopesar la posibilidad de aparición de ciertos efectos secundarios frente a la posibilidad de un embarazo no deseado. También es importante abordar las percepciones erróneas que puedan tener los adolescentes acerca de los efectos secundarios, la eficacia o cualquier otra cuestión relativa a ciertos anticonceptivos.

Una vez que el adolescente ha optado por un método, debe trazar con el profesional sanitario unos planes claros sobre el uso correcto y constante del método elegido, así como unas estrategias adecuadas de seguimiento (v. [tabla 143.1](#)). El profesional debe ayudar al adolescente a considerar los posibles obstáculos que puedan oponerse al uso correcto y constante del método (p. ej., olvidarse de tomar la píldora a diario), y desarrollar estrategias para solucionar dichos obstáculos (p. ej., sistemas de recordatorio, tales como mensajes de texto diarios o alarmas telefónicas). El profesional debe comprobar si el adolescente ha comprendido la información tratada; puede confirmar este aspecto pidiéndole que le repita los conceptos fundamentales.

Las recomendaciones seleccionadas estadounidenses sobre uso de anticonceptivos ofrecen orientación a los profesionales en lo que respecta a cuándo iniciar la anticoncepción, cómo estar seguro de que la mujer no está embarazada en el momento de instaurarla y qué exploraciones y pruebas están indicadas antes de comenzar la anticoncepción. En general, las mujeres pueden empezar a usar un método anticonceptivo diferente del DIU en cualquier momento, y el DIU puede colocarse cuando el profesional clínico está razonablemente seguro de que la mujer no está embarazada. La mayoría de las mujeres no precisan exploraciones ni pruebas previas antes de instaurar la anticoncepción. La exploración pélvica solo está indicada en caso de que se vaya a implantar un DIU. El cribado de las ETS debe realizarse cuando se implanta un DIU una vez haya comenzado la actividad sexual, aunque la mayor parte de las mujeres no requieren cribado adicional si se han sometido recientemente a él siguiendo las directrices de tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual (ETS) de los CDC. Se recomienda realizar el cribado de la gonorrea y la clamidiasis con una muestra obtenida mediante una torunda vaginal o una muestra de orina, recogida por el profesional o por la propia paciente, a menos que existan síntomas que requieran una exploración pélvica. La colocación del DIU no debe posponerse hasta la recepción de los resultados del cribado. Las directrices del ACOG establecen que la primera visita al ginecólogo se realice entre los 13 y los 15 años, a menos que existan motivos para que deba realizarse antes. Esta visita sirve para establecer una relación con la paciente y sus padres o tutores y orientar sobre el desarrollo sexual normal, así como para ofrecerles los servicios preventivos habituales. La citología de Papanicolaou para el cribado del cáncer de cuello uterino no se recomienda hasta los 21 años.

Los profesionales deben ofrecer a los adolescentes servicios confidenciales y observar los principios y obligaciones legales vigentes en cada circunstancia (p. ej., notificación o informe de abuso sexual). El capítulo 137 analiza las cuestiones de confidencialidad y consentimiento relacionadas con la anticoncepción. Los profesionales deben animar a los adolescentes a que impliquen a sus progenitores o tutores en las decisiones relacionadas con su atención sanitaria, proporcionando además a los padres información clara sobre el derecho de sus hijos adolescentes a la confidencialidad, la intimidad y el consentimiento informado. Todos los servicios deben prestarse de un modo adecuado para los jóvenes, siguiendo pautas accesibles, equitativas, aceptables, apropiadas, globales, eficaces y eficientes. Se dispone de diversos recursos que describen la forma adecuada de plantear una consulta sobre salud sexual **adecuada para los jóvenes**.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

### 143.3 Anticoncepción reversible de acción prolongada

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

La anticoncepción reversible de acción prolongada (ARAP) incluye cuatro DIU de **levonorgestrel (LNG)**, el DIU de **cobre (Cu)** y el implante subdérmino de etonogestrel. Los métodos de ARAP son los únicos métodos de nivel 1 reversibles (fig. 143.2). Los ARAP se consideran anticonceptivos «olvidables», ya que no requieren ir a la farmacia o a la consulta con frecuencia y su eficacia no depende del cumplimiento de la usuaria. En el proyecto Contraceptive CHOICE, realizado en St. Louis, Missouri, se proporcionó a >9.000 mujeres el método anticonceptivo de su elección sin coste alguno, y se realizó un seguimiento durante 2-3 años. La tasa de fracaso entre las mujeres que usaban anticonceptivos orales, parches transdérmicos o anillos vaginales fue >20 veces mayor que la tasa de fracaso entre las mujeres que optaron por un método ARAP. También se observó que la aceptación, la continuación y la satisfacción fueron mayores entre las adolescentes que usaban un método ARAP que entre aquellas que optaron por métodos no ARAP. El ACOG y la AAP recomiendan los métodos ARAP para las adolescentes. Los criterios médicos de elegibilidad en EE.UU. defienden el uso seguro tanto de los DIU como de los implantes para adolescentes y mujeres nulíparas. Los implantes se consideran dentro de la categoría 1 para todas las edades, y los DIU se incluyen en la categoría 2 para las mujeres menores de 20 años y para las nulíparas (tabla 143.2).

#### DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS

Los DIU son unos pequeños objetos de plástico flexible que se introducen en la cavidad uterina a través del cuello uterino. Pueden ser de distintos tamaños y formas, y también difieren en la presencia o ausencia de sustancias farmacológicamente activas. En EE.UU. existen cinco DIU actualmente aprobados por la Food and Drug Administration (FDA): el CuT380A (Paragard) y cuatro DIU de levonorgestrel (Liletta, Kyleena, Mirena y Skyla). La eficacia del DIU de Cu se potencia gracias a los iones de cobre que se liberan a la cavidad uterina y su mecanismo de acción consiste en la inhibición del transporte del semen y la prevención de la implantación; la eficacia de este DIU dura al menos 10 años.

Los DIU de LNG también tienen distintos mecanismos de acción, desde el engrosamiento del moco cervical y la inhibición de la supervivencia de los espermatozoides hasta la eliminación del endometrio. La eficacia de estos DIU de LNG dura al menos de 3 a 5 años. Todos los DIU tienen una tasa de fracaso para un uso habitual <1% (v. fig. 143.1).

Entre los profesionales sanitarios suelen darse ideas erróneas sobre el DIU, como que provocan infecciones, infertilidad y que en general no son seguros para las adolescentes o nulíparas; estos conceptos equivocados suponen un obstáculo para que las adolescentes puedan acceder a estos métodos altamente eficaces y aceptables. Los DIU no aumentan el riesgo de infertilidad y se pueden insertar de forma segura tanto en adolescentes como en mujeres nulíparas (categoría 2; v. tabla 143.2).

Aunque los primeros estudios sugirieron un mayor riesgo de infección del tracto genital alto, debido en teoría al paso de un cuerpo extraño en el cuello uterino, los trabajos más recientes han refutado estas preocupaciones iniciales. Debido a ello, se ha animado a los clínicos a reconsiderar el uso del DIU en adolescentes a pesar de unas tasas de ETS relativamente altas. Se debe realizar un cribado de gonorrea y clamidiasis en las adolescentes antes de implantar el DIU o al implantarlo, aunque no es necesario demorar su colocación en caso de que no se disponga de los resultados si no se observan signos de infección en curso (p. ej., secreción purulenta, cuello

**Tabla 143.2** Categorías de criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos

Categoría 1: Enfermedad que no plantea limitaciones al uso del método anticonceptivo
Categoría 2: Enfermedad en la que las ventajas que supone el uso del método en general compensan los riesgos, teóricos o demostrados
Categoría 3: Enfermedad en la que los riesgos, teóricos o demostrados, en general son mayores que las ventajas la utilización del método
Categoría 4: Enfermedad que supone un riesgo inaceptable para la salud en caso de que se utilice el método anticonceptivo

uterino eritematoso). En caso de resultados positivos para ETS cuando ya se ha implantado el DIU, se puede tratar a la paciente sin retirarlo en caso de que quiera seguir utilizando este método. Evidencias de dos revisiones sistemáticas no apreciaron beneficio en la administración sistemática de misoprostol en mujeres a las que se les implantó un DIU de rutina para reducir el dolor o mejorar la facilidad de inserción. Un bloqueo paracervical con lidocaína reduce en ocasiones las molestias de la paciente durante la colocación y, junto con otros fármacos (p. ej., AINE, ansiolíticos), puede considerarse contemplando cada caso individual, aunque esta pauta no se recomienda de manera sistemática.

#### IMPLANTES

En la actualidad existe un implante anticonceptivo disponible en EE.UU., aprobado originalmente en 2006 por la FDA. La varilla que libera 60 µg/día de **etonogestrel** se ha actualizado: ahora la varilla es radiopaca y cuenta con un nuevo inyector. Este **método progestágeno puro** mantiene unos niveles plasmáticos constantes de etonogestrel durante al menos 3 años y funciona principalmente inhibiendo la ovulación. De forma similar al DIU de levonorgestrel, el progestágeno actúa sobre el útero provocando una atrofia del endometrio y un engrosamiento del moco cervical que bloquea la penetración de los espermatozoides; su tasa de fracaso con un uso habitual también se encuentra por debajo del 1% (v. fig. 143.2). A diferencia del DIU, no se requiere una exploración pélvica para su implantación. Un profesional capacitado puede colocar y retirar rápidamente el implante en el brazo bajo anestesia local. Entre los efectos secundarios habituales se encuentran la amenorrea, hemorragias irregulares o poco frecuentes y, en menor medida, hemorragias prolongadas o frecuentes. Una posible complicación exclusiva de este método consiste en la infección local y otros efectos secundarios tras su implantación, como hemorragia, hematoma o formación de cicatrices, y, si se inserta a demasiada profundidad en el músculo, puede provocar lesión o migración neuronal; no obstante, estos efectos son muy poco frecuentes; solo aparecen en <1% de las pacientes. Los efectos secundarios leves, como hematomas o irritación cutánea, son más habituales pero tienden a resolverse espontáneamente.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

### 143.4 Otros métodos progestágenos puros

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

Existen varios métodos anticonceptivos que solo contienen progestágenos, como los DIU e implantes de LNG (v. cap. 143.3), así como la administración de progestágenos puros en píldoras o inyecciones. Al no contener estrógenos, estos métodos pueden utilizarse en adolescentes en las que estén contraindicados los estrógenos (tabla 143.3) y su uso se considera en general seguro en esta población (categoría 1 o 2; v. tabla 143.2). Los progestágenos engrosan el moco cervical para bloquear el paso de los espermatozoides a la cavidad uterina e inducen la atrofia del endometrio provocando una amenorrea o reduciendo el sangrado menstrual; el implante y la forma inyectable además suprimen la ovulación. Se debe asesorar de forma preventiva a las adolescentes sobre las irregularidades menstruales que aparecerán normalmente en los 3-6 primeros meses de utilización de la anticoncepción hormonal.

#### ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

Un **progestágeno inyectable**, el **acetato de medroxiprogesterona (DMPA, Depo-provera)**, es un método anticonceptivo de nivel 2 disponible en forma de inyección intramuscular (IM) profunda (150 mg) o subcutánea (SC) (104 mg), con una tasa de fracaso con un uso habitual del 4% (v. fig. 143.2). Ambos preparados requieren administrarse cada 3 meses (13 semanas) y actúan inhibiendo la ovulación. El DMPA es especialmente atractivo para las adolescentes con problemas de cumplimiento, con deficiencias físicas o intelectuales, con enfermedades crónicas o con trastornos que contraindicen el uso de estrógenos. Entre los problemas frecuentes con el uso de DMPA se cuentan alteraciones hemorrágicas, efectos óseos y ganancia de peso. Tras el primer año de utilización, el 50% de las usuarias de DMPA desarrollan amenorrea, lo que puede suponer una ventaja añadida en adolescentes que presentan menstruaciones abundantes, dismenorrea, anemia o discrasias sanguíneas, o en aquellas con deficiencias que dificultan los cuidados higiénicos. Aunque hay estudios que han demostrado pérdida de densidad mineral ósea (DMO) en adolescentes, lo que puede aumentar el riesgo de sufrir osteoporosis en el futuro, otros estudios determinan que la DMO se recupera tras interrumpir el uso del método, que se considera seguro en este grupo de población. Los profesionales sanitarios tal vez prefieran optar por

**Tabla 143.3**

Enfermedades clasificadas en las categorías 3 y 4 para el uso de anticonceptivos hormonales combinados

**CATEGORÍA 4**

Valvulopatía cardíaca complicada  
Cáncer de mama activo  
Cirrosis grave descompensada  
Trombosis venosa profunda/tromboembolia pulmonar (agudos; antecedentes, sin anticoagulantes ni tratamiento establecido durante al menos los 3 meses de mayor riesgo de recurrencia; cirugía mayor con inmovilización prolongada)  
Diabetes complicada con nefropatía, retinopatía, neuropatía u otras vasculopatías, o diabetes de >20 años de evolución  
Migrañas con aura  
Hipertensión (presión arterial >160/100 mmHg) o hipertensión con vasculopatía  
Cardiopatía isquémica (antecedentes o en curso)  
Adenoma hepatocelular  
Neoplasia hepática maligna  
Miocardiopatía periparto (diagnosticada hace menos de 6 meses o con deterioro moderado o grave de la función cardíaca)  
Posparto <21 días  
Antecedentes de accidente cerebrovascular  
Lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antifosfolípido positivos  
Mutaciones trombogénicas  
Hepatitis vírica (aguda o reagudizada)

**CATEGORÍA 3**

Cáncer de mama curado sin signos de actividad durante 5 años  
Lactancia y posparto inferior a 1 mes  
Trombosis venosa profunda/tromboembolia pulmonar (antecedentes de trombosis venosa profunda/tromboembolia pulmonar con bajo riesgo de recurrencia)  
Enfermedad de la vesícula biliar (en curso, bajo tratamiento médico)  
Antecedentes de cirugía bariátrica malabsortiva  
Antecedentes de colestasis y utilización de AOC en el pasado  
Hipertensión (presión arterial controlada o <160/100 mmHg)  
Miocardiopatía periparto con afectación leve o diagnosticada hace >6 meses  
21-42 días posparto con otros factores de riesgo de tromboembolia venosa  
Interacciones farmacológicas (el ritonavir potencia los inhibidores de las proteasas; ciertos antiepilepticos; rifampicina o rifabutina)

De Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al: U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016, MMWR Recomm Rep 65(RR-3):1-104, 2016.

un anticonceptivo que contenga estrógenos en las adolescentes que ya tengan un riesgo elevado de DMO reducida, como las tratadas con corticoesteroides de forma crónica o las que presenten trastornos de la conducta alimentaria (v. cap. 726). A pesar de que la FDA publicó una advertencia sobre estos riesgos en 2004, la AAP y el ACOG no recomiendan restringir el uso de DMPA a 2 años en todas las mujeres y tampoco recomiendan realizar un cribado rutinario de la DMO en las mujeres que utilicen DMPA. El aumento de peso temprano entre las usuarias de DMPA puede predecir la progresión del mismo con el tiempo; por ello, en las adolescentes que engorden en los 3-6 primeros meses debería plantearse otro método.

**PÍLDORAS DE PROGESTÁGENOS PUROS**

Existen píldoras anticonceptivas orales solo de progestágenos (POP) para las adolescentes en las que resulta peligroso utilizar estrógenos, como las que sufren hepatopatía, tienen una válvula cardíaca protésica o presentan estados de hipercoagulabilidad (v. tabla 143.3). Las POP (minipíldoras) tienen una gran rapidez de actuación; tras tomarlas durante 2 días ya se observa un engrosamiento del moco cervical, aunque son menos fiables en cuanto a la inhibición de la ovulación. Sus efectos duran poco, lo que obliga a ser sumamente puntual en las tomas, algo que puede ser complicado en las adolescentes. Si una toma se retrasa > 3 horas puede producirse un embarazo no deseado. Las POP registran una tasa de fracaso del uso habitual del 7% (v. tabla 143.1). La aceptación por parte de las adolescentes se ve limitada por la necesidad de tomar la píldora a la misma hora todos los días y por las irregularidades menstruales, como la amenorrea y la hemorragia interrumpida.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

**143.5 Anticonceptivos hormonales combinados**

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) son métodos que utilizan un estrógeno combinado con un progestágeno; en EE.UU. se encuentran disponibles varias formulaciones de anticonceptivos orales combinados (AOC), un parche transdérmico y un anillo vaginal. El principal mecanismo de acción de la combinación de **estrógeno y progestágeno** es impedir la aparición del pico de hormona luteinizante, lo que inhibe la ovulación. Otros efectos sobre el aparato reproductor son el engrosamiento del moco cervical, que previene la penetración de los espermatozoides, y el adelgazamiento del endometrio, que puede reducir la hemorragia menstrual. La tasa de fracaso con un uso habitual para todos los AHC es del 7%.

Según los criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos en EE.UU., los AOC, el parche y el anillo vaginal se clasifican conjuntamente como CHC, y las recomendaciones se centran sobre todo en la exposición estrogénica en ciertas situaciones o características (v. tabla 143.3). La tromboembolia venosa, los adenomas hepáticos, el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular son algunas de las posibles complicaciones más graves de la utilización de estrógenos exógenos. Estos efectos adversos graves son sumamente raros en las adolescentes. Incluso en las fumadoras, que tienen dos veces más riesgo de sufrir un infarto de miocardio, la probabilidad de que esto suceda es muy pequeña y, por tanto, clínicamente insignificante en comparación con el riesgo de fallecer por otras complicaciones asociadas al embarazo.

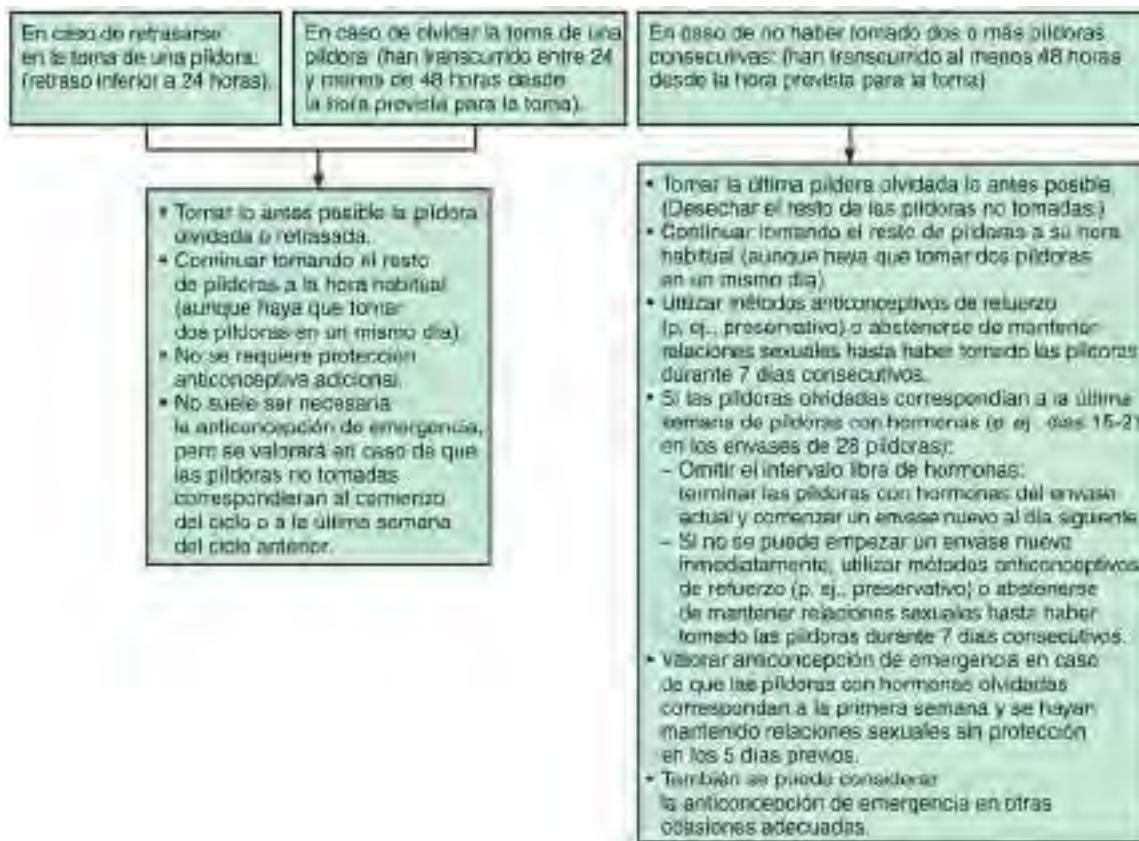
**ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS**

Los anticonceptivos orales (AO) pueden ser AOC o progestágenos puros, y se suelen denominar «la píldora». La píldora es uno de los métodos anticonceptivos más utilizados entre las mujeres de todas las edades. Para reducir el riesgo de embarazo y aumentar la continuidad del tratamiento, se recomienda a los profesionales que proporcionen los AO a las pacientes para que comiencen a tomarlos inmediatamente, en lugar de esperar a la siguiente menstruación, siempre que exista una seguridad razonable de que la paciente no está embarazada. También se recomienda que les faciliten hasta 13 envases de píldoras de una sola vez, según la evidencia que asocia la mayor cantidad de envases entregados con una mejor tasa de continuidad. También se aconseja entregar por adelantado píldoras anticonceptivas de emergencia, por si la paciente se olvida de alguna toma y mantiene relaciones sexuales sin protección. La eficacia de los AOC depende del cumplimiento y, lamentablemente, las adolescentes son propensas a olvidarse de tomar la píldora todos los días. Las figuras 143.3 y 143.4 indican las normas que se deben seguir en caso de olvidarse de las tomas o en caso de vómitos o diarrea.

Los AOC contienen 50, 35, 30, 25 o 20 µg de algún estrógeno, normalmente **etinilestradiol**, y alguno de los 10 progestágenos disponibles en EE.UU. para combinación. Existen numerosos preparados para facilitar la selección de la formulación que satisface a cada paciente con la menor cantidad posible de efectos secundarios.

Los envases de AOC suelen contener 28 píldoras monofásicas, que contienen la misma dosis de principio activo durante 21 o 24 días, seguidos de 7 o 4 días, respectivamente, de píldoras placebo. También existen formulaciones monofásicas para ciclos ampliados a 91 días o 1 año, de forma que la hemorragia que aparece al retirar las hormonas no se produce cada mes, sino al final de cada ciclo ampliado. El uso en adolescentes de **ciclos ampliados** de AOC monofásicos tiene ciertas ventajas asociadas con una mayor supresión de la actividad ovárica y puede reducir la tasa de fracaso. Otras ventajas consisten en la reducción de los efectos de privación hormonal (premenstruales), como cefaleas y migrañas, cambios de humor y hemorragias mensuales abundantes. El efecto secundario más frecuente de los AO de ciclo ampliado es la hemorragia y/o manchado intermenstrual, lo que iguala el número total de días con hemorragia entre las usuarias del ciclo ampliado y las del régimen de ciclos de 28 días. El patrón de hemorragia imprevista disminuye con el tiempo. Los envases de píldoras multifásicas contienen distintas cantidades de estrógenos y progestágenos que se toman durante 21 días y 7 píldoras placebo. Las formulaciones multifásicas no se encuentran disponibles para utilizar en ciclos ampliados. Los profesionales pueden recurrir a las recomendaciones seleccionadas estadounidenses sobre uso de anticonceptivos para asesorar a las pacientes sobre el modo de gestionar el uso tardío u omitido de AOC.

Los efectos adversos a corto plazo de los AOC, como náuseas e incremento de peso, suelen dificultar el cumplimiento de la adolescente. Estos efectos suelen ser transitorios y pueden verse contrarrestados por algunos efectos beneficiosos, como unas menstruaciones más cortas y la mejoría de la dismenorrea. La inhibición de la ovulación o el efecto supresor de los estrógenos sobre la síntesis endometrial de prostaglandinas explican la eficacia de los



**Fig. 143.3** Recomendaciones que se deben seguir tras retrasarse u olvidar alguna toma de anticonceptivos orales combinados. (De Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, et al. U.S. selected practice recommendations for contraceptive use, 2016, MMWR Recomm Rep 65(RR-4):1-66, 2016, Fig 2, p 28.)

AOC en la prevención de la dismenorrea (v. cap. 142). El acné (v. cap. 689) puede empeorar con algunos anticonceptivos orales y mejorar con otros. Los anticonceptivos con progestágenos no androgénicos son especialmente eficaces para reducir el acné y el hirsutismo. La **drosipirenona**, un progestágeno con actividad antimineralcorticoide, disminuye la sintomatología premenstrual, pero el posible efecto secundario de la hiperpotasemia descarta a pacientes con enfermedades renales, hepáticas o suprarrenales y pacientes que toman determinados fármacos.

Con los datos disponibles hasta 2011, la FDA había concluido que los AO que contienen drosipirenona pueden estar asociados a un mayor riesgo de tromboembolia venosa (TEV) que otras píldoras que solo contienen progestágenos. Aunque ningún estudio ha ofrecido una estimación consistente del riesgo comparativo de TEV entre las píldoras anticonceptivas que contienen drosipirenona y las que no la contienen, o han tenido en cuenta las características de las pacientes que pueden influir en el riesgo de trombosis, se ha descrito que existe un riesgo 3 veces mayor de TEV al usar drosipirenona en comparación con otros productos que contienen levonorgestrel u otros progestágenos. A consecuencia de ello, la FDA ha solicitado que se revise el prospecto de los AO comercializados bajo los nombres de Beyaz, Safyral, Yasmin y Yaz. A pesar del riesgo de TEV existente con todos los AO, dicho riesgo absoluto sigue siendo inferior al que existe durante el embarazo o el periodo posparto.

## PARCHE TRANSDÉRMICO

El *parche transdérmico* (Ortho Evra o Xulane) libera 20 µg de etinilestradiol y 150 µg de norelgestromina diariamente y se aplica en la región inferior del abdomen, las nalgas o la parte superior del cuerpo, excluidas las mamas. El parche se lleva de forma continua durante 1 semana y se cambia 1 vez a la semana durante 3 semanas en total, para después quitarlo la cuarta semana para permitir que se produzca la menstruación (v. tabla 143.1). Los pocos estudios realizados en adolescentes sugieren mayores tasas de desprendimiento parcial o total en comparación con mujeres adultas, con una alta satisfacción y tasas de continuación del 50-83% con 3-18 meses de uso (fig. 143.5). Al igual que sucede con otros métodos hormonales combinados, el parche es un anticonceptivo de nivel 2. Los profesionales pueden recurrir a las recomendaciones seleccionadas estadounidenses sobre uso de anticonceptivos para asesorar a las pacientes sobre cómo abordar la aplicación retardada o el desprendimiento del parche.

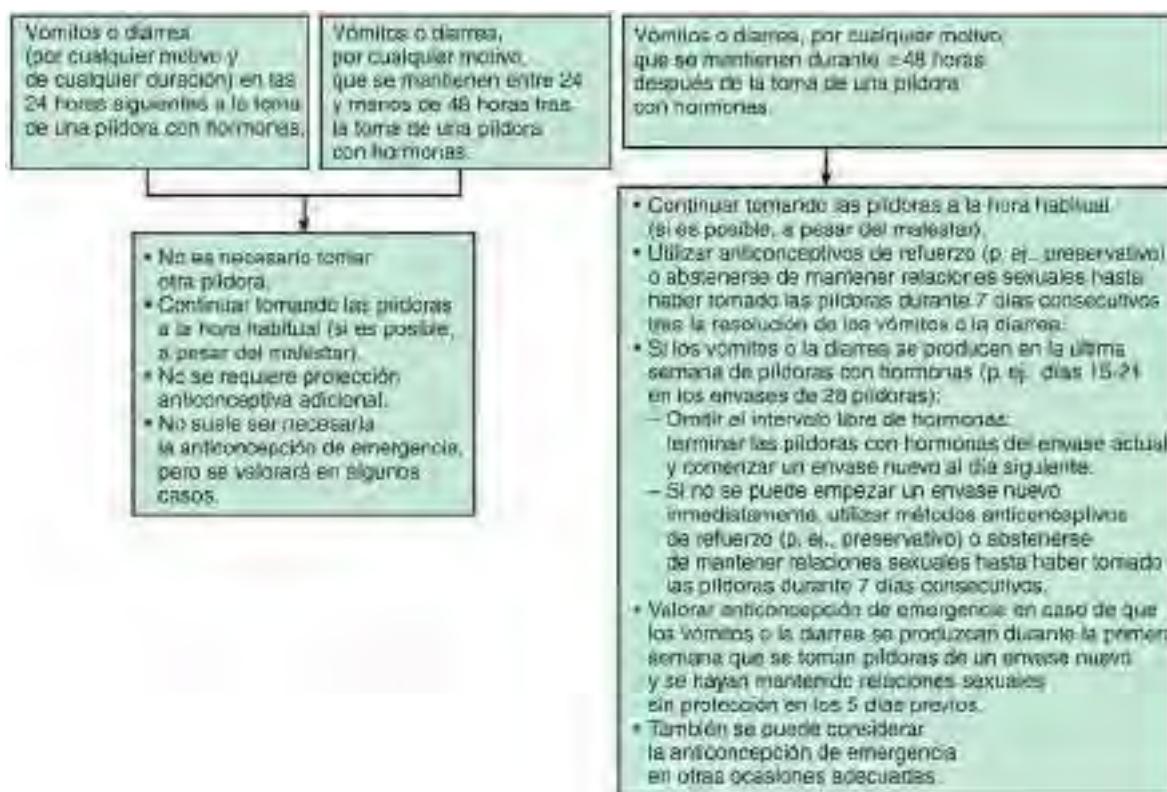
## ANILLO VAGINAL

El *anillo anticonceptivo vaginal* es un anillo vaginal transparente, incoloro y flexible que mide unos 6 cm de diámetro y es introducido en la vagina por la propia paciente. Libera 15 µg de etinilestradiol y 120 µg de etonogestrel al día, y se mantiene en posición durante 3 semanas para que se absorban las hormonas. Si el anillo se expulsa de forma accidental o se retira antes del coito, se debe reintroducir, pero, si permanece fuera de su sitio más de 48 horas, se debe recurrir a un método anticonceptivo de refuerzo (fig. 143.6). Al igual que otros métodos hormonales combinados, el anillo vaginal es un anticonceptivo de nivel 2. Los profesionales pueden recurrir a las recomendaciones seleccionadas estadounidenses sobre uso de anticonceptivos para asesorar a las pacientes sobre el abordaje de la inserción retardada o la reinserción del anillo vaginal.

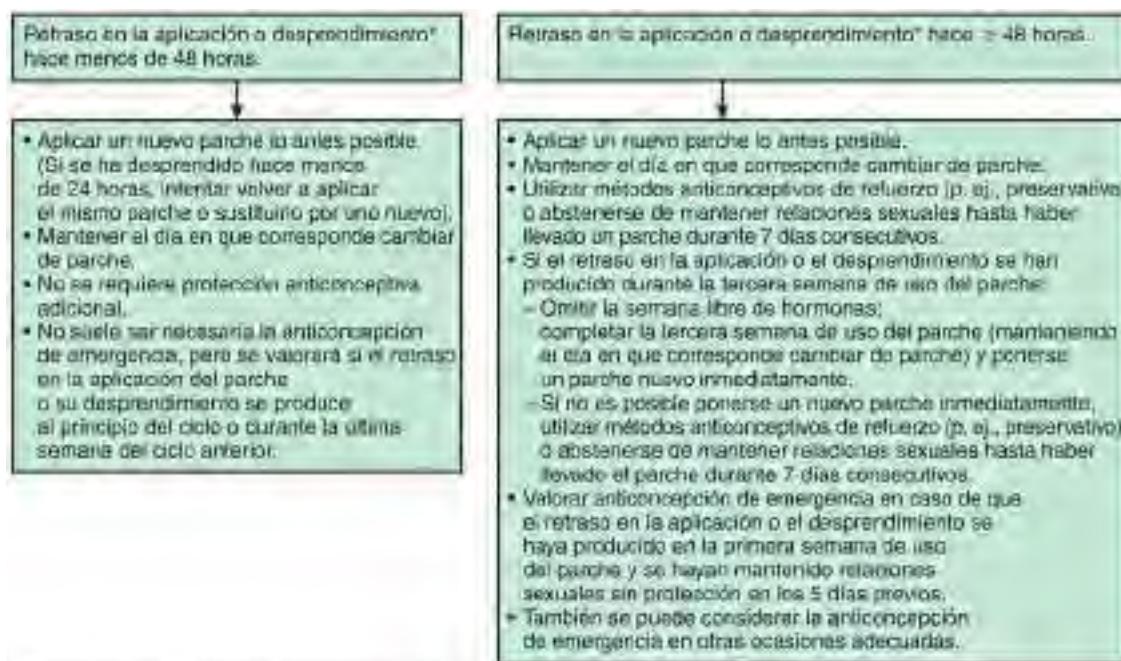
## CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones de los métodos con estrógenos comprenden aquellas enfermedades en las que el uso de anticonceptivos hormonales combinados supongan un riesgo inaceptable para la salud (categoría 4) según los criterios médicos de elegibilidad estadounidenses sobre uso de anticonceptivos (v. tabla 143.3): cáncer de mama reciente, cirrosis grave, trombosis venosa profunda/embolia pulmonar activas o antecedentes de TVP/EP, con un riesgo elevado de recurrencias, cirugía mayor que requiere una inmovilización prolongada, diabetes con nefropatía, retinopatía o neuropatía, migrañas con aura, hipertensión de grado II, enfermedades vasculares, cardiopatía isquémica, adenoma hepatocelular o neoplasias hepáticas malignas, múltiples factores de riesgo cardiovascular, miocarditis periparto, primeros 21 días posparto, trasplante de órgano sólido complicado, antecedentes de accidente cerebrovascular, lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antifosfolípido positivos, mutaciones trombogénicas y valvulopatía cardíaca complicada. En la anamnesis realizada antes de prescribir anticonceptivos hormonales combinados se deben descartar específicamente estos factores de riesgo. Los criterios médicos de elegibilidad para EE.UU. proporcionan una guía de seguridad para el uso de anticonceptivos, con >1.800 recomendaciones para >120 enfermedades o situaciones médicas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.



**Fig. 143.4** Recomendaciones que se deben seguir tras sufrir vómitos o diarrea mientras se usan anticonceptivos orales combinados. (De Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, et al. U.S. selected practice recommendations for contraceptive use, 2016, MMWR Recomm Rep 65(RR-4):1-66, 2016, Fig 5, p 30.)



\*Si el parche se desprende pero la paciente no está segura de cuándo ha sucedido, considerar que lleva ≥ 48 horas desprendido.

**Fig. 143.5** Recomendaciones que se deben seguir tras desprenderse un parche hormonal combinado o tras retrasarse en su aplicación. (De Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, y cols. U.S. Selected practice recommendations for contraceptive use, 2016, MMWR Recomm Rep 65(RR-4):1-66, 2016, Fig 3, p 28.)



\*En caso de que la paciente no esté segura de cuánto tiempo hace que el anillo ha sido retirado, considerar que lleva 248 horas retirado.

**Fig. 143.6** Recomendaciones que se deben seguir tras retrasarse en la inserción o reinserción de un anillo vaginal hormonal combinado. (De Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, y cols. U.S. selected practice recommendations for contraceptive use, 2016, MMWR Recomm Rep 65(RR-4):1-66, 2016, Fig 4, p 29.)

## 143.6 Anticoncepción de emergencia

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

Una relación sexual sin protección a mitad del ciclo menstrual se asocia a un riesgo de embarazo del 20-30%; este riesgo disminuye al 2-4% en otros momentos del ciclo. Dicho riesgo se puede reducir o casi eliminar por completo mediante la anticoncepción de emergencia (ACE), si se interviene lo antes posible hasta 120 horas después del coito no protegido. Las indicaciones para el uso de la ACE se enumeran en la **tabla 143.4**. Los métodos de ACE son el DIU de cobre y píldoras anticonceptivas de emergencia, como el acetato de ulipristal, el levonorgestrel (LNG) y el método Yuzpe con AOC. Aunque no se conoce del todo el mecanismo de acción del DIU de Cu como ACE, sí se sabe que todas las píldoras anticonceptivas retrasan la ovulación y solo protegen del embarazo en coitos que tengan lugar antes de su administración. Es necesario adoptar un método anticonceptivo de forma regular para evitar los embarazos durante el resto del ciclo y en ciclos futuros. Si el embarazo ya se ha producido, las píldoras anticonceptivas de emergencia no provocarán un aborto ni tendrán efectos teratogénos sobre el feto.

Los adolescentes disponen de una línea telefónica de información sobre ACE (1-888-NOT-2-LATE) a través de la cual pueden obtener píldoras para ACE sin receta médica. La AAP recomienda que se proporcionen por adelantado píldoras para ACE a las adolescentes sexualmente activas. Se recomienda volver a ver a la paciente para determinar la eficacia del método y diagnosticar una posible gestación en su fase inicial. Esta consulta también ofrece la oportunidad de asesorar a la adolescente, analizar la situación que la llevó a mantener relaciones sin protección o que provocó el fracaso del método anticonceptivo utilizado, descartar ETS, ofrecerle realizar la prueba del VIH e iniciar la anticoncepción de mantenimiento en caso necesario. El cribado mediante citología de Papanicolaou no se inicia hasta los 21 años de edad.

### DIU DE COBRE

El CuT380A (Paragard) está aprobado por la FDA y ha demostrado una eficacia >99% si se utiliza en los 5 días posteriores (120 horas) a la relación sexual sin protección. Una ventaja añadida de usar el DIU de Cu como ACE es que también proporciona anticoncepción reversible a largo plazo.

**Tabla 143.4** Posibles indicaciones para el uso de la anticoncepción de emergencia

#### ACTIVIDAD SEXUAL DE ALTO RIESGO

Falta de uso de anticonceptivos durante el coito  
Violación  
*Coitus interruptus*  
Intoxicación (alcohol, drogas)

#### FRACASOS DE LA ANTICONCEPCIÓN

Rotura, vertido o fuga del preservativo, retirada del mismo por parte del varón (intencionada)  
Descolocación o rotura del diafragma, el preservativo femenino o el capuchón cervical  
Expulsión del DIU  
Fallo en la disolución del espermicida antes del coito

#### ANTICONCEPCIÓN RETRASADA U OLVIDADA

Olvido de los anticonceptivos orales combinados 2 días consecutivos  
Olvido de anticonceptivos orales de progestágenos puros 1 día >2 semanas de retraso en la inyección de medroxiprogesterona de liberación retardada  
>2 días después de empezar a usar un nuevo anillo vaginal o un ciclo de parches

#### OTROS

Exposición a teratógenos en ausencia de anticoncepción

#### ACETATO DE ULIPRISTAL

Esta formulación está disponible como ACE y fue aprobada por la FDA en 2010 para su uso hasta 120 horas después de mantener una relación sexual sin protección. El acetato de ulipristal solo se vende con receta médica, independientemente de la edad. Un reducido número de estudios han demostrado que es más eficaz que el LNG a las 72 horas y pasado ese plazo. Si se instaura la anticoncepción regular después de tomar acetato de ulipristal,

se recomienda no iniciar o restablecer la anticoncepción hormonal no antes de 5 días después de haber tomado el ulipristal, a fin de evitar una potencial interacción y la consiguiente disminución de su eficacia. Si la instauración del método requiere una consulta adicional (p. ej., para uso de un DIU, un implante o acetato de medroxiprogesterona), es posible considerar el inicio en el momento del ulipristal, sopesando el riesgo de disminución de su eficacia frente al de no establecer un método anticonceptivo.

### LEVONORGESTREL

En 2013, la FDA aprobó **Plan B**, un anticonceptivo de emergencia, como opción sin receta para todas las mujeres en edad gestacional. La experiencia en mujeres adolescentes demuestra un uso más eficaz de la ACE si se ofrece por anticipado y no se asocia con una mayor frecuencia de relaciones sin protección ni con un menor uso del preservativo o de la píldora. Los efectos secundarios son infrecuentes y comprenden náuseas y vómitos y, según una comparación reciente, el LNG resultó más eficaz para evitar el embarazo que el método Yuzpe.

El **método Yuzpe** ha sido sustituido por las píldoras de LNG, que son más eficaces, pero puede seguir siendo útil en aquellas mujeres que ya tienen AOC en casa y necesitan ACE. El método consiste en administrar AOC hasta llegar a una dosis de 200 µg de etinilestradiol y 2 mg de norgestrel o 1 mg de levonorgestrel. Este método tiene una eficacia de un 75% de reducción del riesgo de embarazo. Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas (50%) y vómitos (20%), lo que lleva a algunos clínicos a prescribir o recomendar antieméticos junto con los AO.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

### 143.7 Protección dual

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

La protección dual hace referencia al uso de anticonceptivos que protegen de las ETS/el VIH y del embarazo. Aunque el uso correcto y sistemático del preservativo ofrece protección dual en cada una de las relaciones sexuales que se mantengan, los profesionales deben fomentar el uso en los adolescentes de preservativos como protección frente a las ETS/el VIH junto con métodos más eficaces para evitar el embarazo.

### PRESERVATIVO

Este método impide que el esperma se deposite en la vagina. Carece de efectos secundarios relevantes. El riesgo de contraer el VIH parece haber contribuido a un incremento en su utilización en la adolescencia y se ha pasado del 46,2% de los alumnos de secundaria que referían haberlo usado en su última relación sexual en 1991 al 56,9% en 2015. Las principales ventajas del preservativo son su bajo precio, la disponibilidad sin receta, la escasa necesidad de planificación previa a su utilización y, algo muy importante en este grupo de edad, su eficacia para prevenir las ETS, incluidos el VIH y el virus del papiloma humano (VPH). La tasa de fracaso del preservativo con un uso habitual es del 13%. Para maximizar la eficacia de la protección dual, se recomienda a los adolescentes el uso del **preservativo masculino de látex** como protección contra las ETS, junto con otro método anticonceptivo eficaz como los ARAP. Según la National Survey of Family Growth, solo el 21,3% de las mujeres habían utilizado un método altamente eficaz junto con el preservativo en la última relación sexual durante los últimos 12 meses.

En este momento se comercializa sin receta un **preservativo femenino** en unidades sueltas. Se considera de segunda elección por detrás del preservativo masculino de látex debido a la complejidad de su uso correcto, su elevada tasa de fracaso con un uso habitual (21%) y la falta de estudios en humanos acerca de su eficacia frente a las ETS. La mayoría de las adolescentes necesitan una formación intensiva y práctica para poder usarlo de un modo eficaz.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

### 143.8 Otros métodos de barrera

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

#### DIAFRAGMA, CAPUCHÓN CERVICAL Y ESPONJA

Estos métodos tienen pocos efectos secundarios, pero las adolescentes los utilizan mucho menos. La tasa de fracaso con un uso habitual supera el 14%. El **capuchón cervical** y la **esponja anticonceptiva** tienen unas tasas de fracaso más reducidas en mujeres nulíparas, mientras que el **diafragma** presenta una

tasa de fracaso comparable entre las nulíparas y las que han tenido hijos. Las adolescentes suelen quejarse de la incomodidad relacionada con el gel y de que la introducción del diafragma interrumpe la espontaneidad del acto sexual (por tener que insertarlo antes de la relación y mantenerlo varias horas a continuación), o manifiestan incomodidad por tener que tocarse los genitales.

### 143.9 Otros métodos anticonceptivos

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

#### ESPERMICIDAS

Existen diversas sustancias que contienen el espermida **nonoxinol-9** en forma de geles, cremas, espumas, películas u óvulos vaginales efervescentes. Se deben introducir en la cavidad vaginal poco antes del coito y hay que volver a introducirlos antes de cada eyaculación posterior para que sean eficaces. Entre sus escasos efectos secundarios se cuenta la vaginitis por contacto. Se ha generado cierta preocupación ante las lesiones de las mucosas vaginal y cervical tras la aplicación de esta sustancia y se ignora el efecto global sobre la transmisión del VIH. La demostración de la acción gonorococida y espiroqueticida del nonoxinol-9 no ha podido materializarse en los ensayos clínicos aleatorizados. Los espermídidos se deben combinar con otros métodos de barrera, ya que tienen una tasa de fracaso con un uso habitual del 21% cuando se utilizan de forma aislada.

#### «MARCHA ATRÁS» (COITUS INTERRUPTUS)

Probablemente se infravalora el riesgo de embarazo entre adolescentes cuando se utiliza la «marcha atrás» como método anticonceptivo. Hay que informarles específicamente de que este método presenta una tasa de fracaso con un uso habitual de hasta el 20%, dado que más de la mitad (60%) de los adolescentes han recurrido a este método anticonceptivo.

#### MÉTODOS BASADOS EN LA OBSERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

Estos métodos incluyen la determinación de los días fértiles del ciclo, la medición de la temperatura basal corporal y la observación de las características del moco cervical (método Billings), así como combinaciones de varios de estos métodos. Al dar por supuesta la regularidad de los ciclos ovulatorios, que no es tan frecuente entre las adolescentes, estos métodos deben utilizarse con precaución.

#### MÉTODO DE LA AMENORREA DE LA LACTANCIA

La amenorrea de la lactancia puede ser un método anticonceptivo provisional altamente eficaz si se cumplen los criterios siguientes: 1) no se han reanudado las menstruaciones, 2) el bebé tiene menos de 6 meses y 3) se alimenta exclusivamente de leche materna.

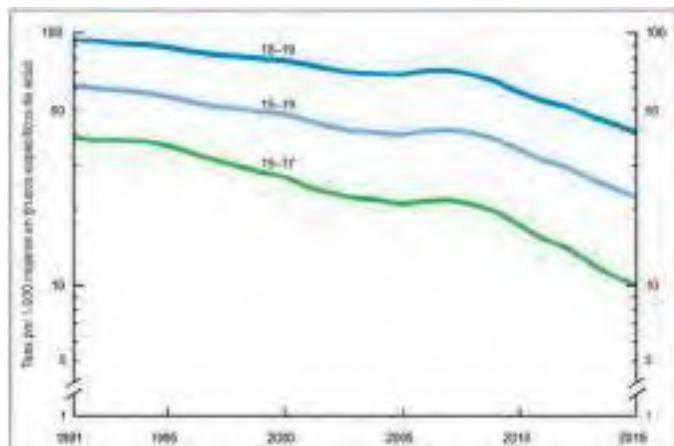
*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 144 Gestación en adolescentes

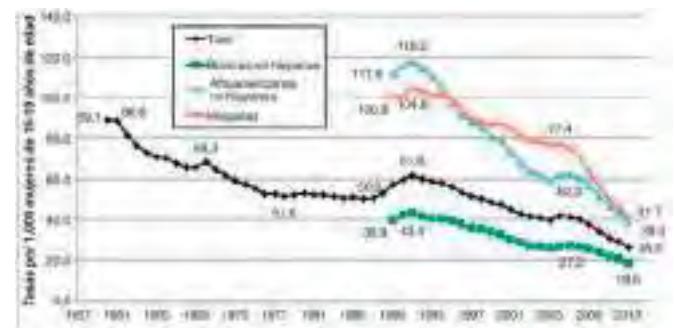
Cora Collette Breuner

#### EPIDEMIOLOGÍA

Desde 1991 se ha venido registrando una tendencia a la disminución de los nacimientos y los embarazos en adolescentes (**figs. 144.1 y 144.2**). Las tasas de natalidad en adolescentes estadounidenses se hallan en un mínimo histórico, debido al aumento del uso de los anticonceptivos en el primer coito y al de métodos duales de preservativos y anticonceptivos hormonales en adolescentes sexualmente activos. A pesar de estos datos, EE.UU. continúa estando por delante de otros países industrializados en lo que respecta a tasas elevadas de embarazos de adolescentes, con >700.000 gestaciones al año. En este contexto, la National Survey of Family Growth (NSFG) 2006-2010 reveló que menos de un tercio de las jóvenes de entre 15 y 19 años de edad habían utilizado métodos anticonceptivos en su última relación sexual.



**Fig. 144.1** Tasas de natalidad en mujeres de 15-19 años, por grupos de edad: EE.UU., 1991-2015. Las tasas están representadas según una escala logarítmica. En cada grupo de edad las diferencias observadas fueron significativas ( $p < 0,05$ ) para los intervalos 1991-2015, 2007-2015 y 2014-2015. (De Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, et al: *Births: final data for 2015*, Natl Vital Stat Rep 66(1), 2017, Division of Vital Statistics, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System, *Natality*. Acceso a datos tabulados en [http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db259\\_table.pdf#1](http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db259_table.pdf#1).)



**Fig. 144.2** Tasas de natalidad por 1.000 mujeres de 15-19 años de edad, diferenciadas por raza y origen hispano: años seleccionados, 1960-2014. Las diferencias de la procreación en adolescentes en los distintos grupos de raza y de origen hispano se ha reducido entre 1991 y 2015. En 1991, había una diferencia de 77 nacimientos por cada 1.000 adolescentes de 15-19 años de edad entre la tasa más baja (27,3 en mujeres originarias de Asia y las islas del Pacífico [AIP]) y la tasa más alta (104,6 en mujeres hispanas), mientras que, en 2015, la diferencia se había reducido a 28 nacimientos, entre la tasa más baja (6,9 en mujeres AIP) y la más alta (34,9 en mujeres hispanas). De 2014 a 2015, la tasa de nacimientos en mujeres de 15-19 años de edad disminuyó un 10% en las AIP (6,9), un 9% en las afroamericanas no hispanas (31,8), un 8% en las blancas no hispanas (16) e hispanas (34,9), y un 6% en las mujeres indias americanas y nativas de Alaska (IANA) (25,7). Por otra parte, desde 2007, las disminuciones en las tasas de nacimientos oscilaron entre el 41% en las mujeres blancas no hispanas y el 54% en las de origen hispano. Desde 1991, las reducciones oscilaron entre el 63% en las mujeres blancas no hispanas y el 75% en las mujeres AIP. Los datos correspondientes a 2014 son preliminares. (Datos de 1960 del National Center for Health Statistics: *Health, United States, 2001 with urban and rural health chartbook*, Hyattsville, MD, 2001, Table 3; datos de 1970-2011 de Martin JA et al: *Births: final data for 2011*, Natl Vital Stat Rep 62(1), 2013, [http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr62/nvsr62\\_01.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr62/nvsr62_01.pdf); datos de 2012 de Martin JA et al: *Births: final data for 2012*, Natl Vital Stat Rep 62(9), 2013, [http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr62/nvsr62\\_09.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr62/nvsr62_09.pdf); datos de 2013 de Martin JA et al: *Births: preliminary data for 2013*, Natl Vital Stat Rep 63(2), 2014, [http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr63/nvsr63\\_02.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr63/nvsr63_02.pdf).)

La mejora de las tasas de natalidad entre las adolescentes estadounidenses se atribuye a tres factores: más adolescentes retrasan el inicio de las relaciones sexuales, usan algún método anticonceptivo cuando empiezan a tener relaciones sexuales y hay una mayor utilización de los anticonceptivos de larga duración, como inyecciones, implantes y dispositivos intrauterinos (DIU).

**Tabla 144.1** Diagnóstico del embarazo desde el primer día del último ciclo menstrual

#### SÍNTOMAS CLÁSICOS

Ausencia de menstruación, sensibilidad mamaria a la palpación, sensibilidad de los pezones, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal y lumbar, aumento de peso, aumento de la frecuencia de las micciones

Las adolescentes pueden acudir al médico con síntomas no relacionados, pero que les permiten mantener la confidencialidad

#### DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

La determinación de gonadotropina coriónica humana en orina o sangre puede ser positiva a los 7-10 días después de la fecundación, según la sensibilidad

Las menstruaciones irregulares complican la predicción de la ovulación/fecundación

Las pruebas de embarazo que se realizan en casa tienen una tasa de error alta

#### CAMBIOS FÍSICOS

2-3 semanas tras la implantación: cuello uterino blando y cianosis  
8 semanas: útero del tamaño de una naranja

12 semanas: útero del tamaño de un pomelo; puede palparse por encima del pubis

20 semanas: útero en la región umbilical

Si los signos físicos no concuerdan con las fechas, la ecografía pélvica confirmará la fecha

La mayoría de los embarazos en adolescentes estadounidenses son **accidentales** (no deseados o imprevistos), alcanzándose un 88% de este tipo de gestaciones entre las adolescentes de entre 15 y 17 años de edad. Las estadísticas de natalidad infravaloran la tasa real de embarazos en adolescentes, ya que el numerador de las tasas de natalidad comprende el número de nacimientos reales por 1.000 personas en ese grupo de edad, mientras que la tasa de embarazos incluye los nacimientos reales, los abortos provocados y las mejores estimaciones sobre pérdidas fetales de las adolescentes en ese mismo grupo de edad.

La tasa de abortos inducidos en adolescentes de 15-19 años de edad fue de 14,3 por 1.000, y fue responsable del 16% del total de abortos en 2008. Durante la década 1999-2008, la tasa de abortos inducidos disminuyó en un 20,7% entre adolescentes de 15-19 años, con una disminución del 5,8% entre 2004 y 2008.

#### ETIOLOGÍA

En los países industrializados con políticas que apoyan el acceso a la protección frente al embarazo y las infecciones de transmisión sexual (ITS), las adolescentes mayores tienden a usar más anticonceptivos hormonales y preservativos, por lo que las tasas de embarazos no deseados son menores. Las adolescentes más jóvenes preparan menos y con menos lógica sus decisiones sexuales que los adultos, y su actividad sexual es con más frecuencia esporádica o incluso forzada, lo que contribuye a un menor uso de métodos de anticoncepción y un mayor riesgo de embarazo no deseado. Las mejores expectativas laborales personales y un objetivo educativo superior conllevan una menor probabilidad de embarazos en la mayoría de los grupos. En los países no industrializados, las leyes que permiten el matrimonio entre personas que se hallan al comienzo o en la fase media de la adolescencia, la pobreza y la escasa educación de las mujeres se asocian con unas tasas mayores de embarazos en adolescentes.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las adolescentes pueden experimentar los síntomas tradicionales del embarazo: malestar matutino (vómitos, náuseas durante cualquier momento del día), mamas tensas y dolorosas, incremento de peso y amenorrea. El cuadro suele ser menos típico. Las cefaleas, el cansancio, el dolor abdominal, los mareos o una menstruación irregular o escasa son síntomas iniciales frecuentes.

En la consulta del pediatra, algunas adolescentes son reticentes a comentar sus temores de estar embarazadas. La negación de relaciones sexuales o las irregularidades de la menstruación no deben descartar este diagnóstico cuando la anamnesis o la información clínica así lo indiquen. Una solicitud imprevista de una revisión completa o una consulta de anticoncepción pueden poner de manifiesto una sospecha de gestación. El embarazo sigue siendo el diagnóstico más habitual en adolescentes que presentan amenorrea secundaria.

#### DIAGNÓSTICO

En la **tabla 144.1** se muestran los síntomas clásicos, las pruebas analíticas y los cambios físicos asociados al diagnóstico del embarazo.

En la exploración física, el incremento del tamaño uterino, la cianosis del cuello uterino (**signo de Chadwick**), un útero blando (**signo de Hegar**) o un cuello blando (**signo de Goodell**) son signos muy indicativos de una gestación intrauterina. Siempre se debe solicitar una prueba de embarazo para confirmar el diagnóstico, ya sea *cualitativa* o *cuantitativa*. Los métodos urinarios **cualitativos** modernos de detección son eficaces para detectar el embarazo, tanto si se realizan en el domicilio como en la consulta. Estas pruebas se basan en la detección de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (hCG). Aunque la publicidad de las pruebas de embarazo que se venden sin receta afirma que tienen un 98% de detección el primer día de retraso del período menstrual, su sensibilidad y su precisión son muy variables. Las pruebas en la consulta o los análisis de cabecera han aumentado su estandarización y suelen tener una mayor sensibilidad, con la posibilidad de detectar el embarazo a los 3-4 días de la implantación. Sin embargo, en cualquier ciclo menstrual, la ovulación puede retrasarse y, en cualquier embarazo, el día de implantación puede variar considerablemente, al igual que la tasa de producción de hCG. Esta variabilidad, junto con la variación de la concentración urinaria, puede afectar a la sensibilidad de la prueba. *Por tanto, todas las pruebas negativas deben repetirse en 1-4 semanas si existe una sospecha firme de embarazo.* La prueba más sensible es un radioinmunoanálisis **cuantitativo** de  $\beta$ -hCG, cuyos resultados son fiables al cabo de 7 días de la fecundación. Esta prueba resulta más costosa y se suele utilizar ante un posible embarazo ectópico, una placenta retenida tras un aborto o en las gestaciones molares. Se suele utilizar cuando se requieren mediciones seriadas en el tratamiento clínico.

Aunque la **ecografía** pélvica o vaginal no suele emplearse para el diagnóstico primario del embarazo, es útil en ocasiones para detectar y fechar una gestación. La ecografía detectará un saco gestacional en torno a las 5-6 semanas (contadas desde el último período menstrual) y la ecografía vaginal a las 4,5-5 semanas. Esta herramienta también puede utilizarse para establecer el diagnóstico diferencial entre embarazos intrauterinos y ectópicos.

## ASESORAMIENTO DEL EMBARAZO Y TRATAMIENTO INICIAL

Una vez realizado el diagnóstico del embarazo, se deben tratar los aspectos psicosociales y médicos de la gestación. Se debe evaluar la respuesta de la paciente al embarazo y las cuestiones emocionales. No se debe presuponer que el embarazo no era deseado. Se deben comentar las opciones de la paciente, que pueden consistir en: a) dar el niño a una familia adoptiva, b) interrumpir el embarazo o c) criar al niño ella misma con la ayuda de la familia, del padre del niño, de amigos y otros recursos sociales. Las opciones deben ser presentadas prestando apoyo y de forma informativa y objetiva; es posible que para algunas adolescentes haya que tratar el tema a lo largo de varias visitas. Los médicos que se sientan incómodos a la hora de presentar las opciones a sus pacientes jóvenes deberían remitirlas a un profesional que pueda ofrecer este servicio con eficacia. Realizar un aborto en una etapa precoz de la gestación suele ser menos arriesgado y más barato que cuando se realiza más adelante. Otras cuestiones que puede ser necesario comentar es cómo informar e implicar a los padres de la paciente y al padre del bebé; la aplicación de estrategias que deben ponerse en marcha para asegurar la continuación de la educación de la madre; la interrupción del consumo de tabaco, alcohol y drogas; la interrupción y evitación de cualquier fármaco que pueda considerarse teratogénico; el comienzo de los suplementos de ácido fólico, calcio y hierro; una correcta alimentación, y las pruebas de ITS. En las adolescentes más jóvenes debe considerarse la posibilidad de **sexo forzado** (v. cap. 145) y han de realizarse las derivaciones sociales y legales adecuadas en caso de abuso, aunque la mayoría de los embarazos no se deben a sexo forzado. Las pacientes que eligen continuar con el embarazo deben ser remitidas lo antes posible a un obstetra especializado en adolescentes.

Entre los factores de riesgo de embarazo en adolescentes se cuentan el hecho de crecer en un entorno de pobreza, tener padres con bajo nivel educativo, crecer en una familia monoparental, disponer de escasas oportunidades en la propia comunidad de implicación positiva de los jóvenes, vivir en un vecindario conflictivo, vivir en una familia de acogida (la probabilidad de embarazo es dos veces mayor en ellas) y mantener un bajo rendimiento académico (v. más adelante, Consecuencias psicosociales/riesgos para la madre y el niño).

## Importancia de la prevención

La gestación y la crianza de los hijos de adolescentes conlleva sustanciales costes sociales y económicos, por los efectos, tanto inmediatos como a largo plazo, para los progenitores adolescentes y sus hijos. En 2010, las gestaciones y los partos de adolescentes supusieron un coste de al menos 9.400 millones de dólares para los contribuyentes estadounidenses, como consecuencia de la asistencia sanitaria y la atención en hogares de acogida, el aumento de las futuras tasas de reclusión entre los hijos de progenitores adolescentes y la

pérdida de ingresos fiscales asociada a los bajos niveles educativos y de renta de las madres adolescentes.

## PADRES ADOLESCENTES

Los varones adolescentes que se convierten en padres tienen un rendimiento escolar peor que sus compañeros. Es más probable que se hayan visto implicados en actividades ilegales y que hayan consumido sustancias no permitidas. Los varones adultos que son padres de niños de madres adolescentes son más pobres y tienen un nivel educativo menor que los varones de su misma edad y tienden a ser 2-3 años mayores que la madre, aunque puede existir cualquier combinación de diferencia de edad. Las madres adolescentes más jóvenes suelen tener una mayor diferencia de edad con respecto al padre del niño, lo que hace pensar en sexo forzado o estupro (relación sexual con una menor) (v. cap. 145).

Las parejas masculinas tienen una influencia significativa sobre la decisión de la mujer y su deseo de quedarse embarazada, así como de criar a su hijo. La inclusión de la pareja masculina, con sensibilidad y de forma adecuada, en las charlas sobre planificación familiar, anticoncepción y opciones para el embarazo puede ser una estrategia útil para mejorar los resultados de todas las partes implicadas. Esto solo tendrá éxito si la adolescente está dispuesta a que su pareja tome parte en estas charlas.

## COMPLICACIONES MÉDICAS PARA LAS MADRES Y LOS BEBÉS

Aunque las adolescentes embarazadas presentan un riesgo superior a la media de tener ciertas complicaciones obstétricas, la mayoría de ellas no presentan ninguna complicación médica mayor y dan a luz niños sanos. El riesgo de aborto/mortinato para las adolescentes se estima en un 15-20%. En EE.UU., la tasa de interrupción voluntaria del embarazo alcanzó un máximo del 41-46% entre 1985-1988; posteriormente se redujo hasta aproximadamente un 30% en 2008. Las madres adolescentes tienen menores tasas de enfermedad crónica relacionada con la edad (diabetes o hipertensión) que puede afectar al resultado de la gestación. También son menos frecuentes los embarazos gemelares en comparación con las mujeres mayores. Toleran bien el parto con pocas intervenciones quirúrgicas. Sin embargo, en comparación con las madres de 20-39 años, la incidencia de recién nacidos con muy bajo peso al nacer, recién nacidos prematuros, muertes neonatales, paso de una cantidad moderada a elevada de meconio fetal durante el parto y muertes de lactantes durante el primer año de vida es mayor en las adolescentes. La mayor tasa de peores resultados se observa en las madres más jóvenes y con menor nivel económico. La gastrosquisis, aunque infrecuente, tiene una incidencia marcadamente superior en los lactantes de madres adolescentes por motivos poco claros. Las madres adolescentes también tienen mayores tasas de anemia, hipertensión asociada al embarazo y eclampsia; el porcentaje de hipertensión asociada al embarazo en las adolescentes más jóvenes es mayor que el de las mujeres de 20-30 años. Las adolescentes más jóvenes también tienen una mayor incidencia de escasa ganancia de peso durante el embarazo (menos de 7 kilos). Esto se ha correlacionado con una disminución del peso al nacer de sus hijos y también con unos malos cuidados prenatales o una inadecuada utilización de los cuidados prenatales. Además, las adolescentes sexualmente activas tienen una mayor incidencia de ITS que las mujeres mayores sexualmente activas.

A nivel mundial, muchas mujeres jóvenes que se han quedado embarazadas han estado expuestas a la violencia o el abuso de cualquier tipo durante sus vidas. Existen ciertas evidencias de que las mayores tasas de **violencia** durante el embarazo se observan en las mujeres adolescentes. La violencia se asocia con lesiones y muerte, así como con nacimientos prematuros, bajo peso al nacer, hemorragias, abuso de sustancias y un uso tardío de los cuidados prenatales. Un análisis del Pregnancy Mortality Surveillance System indica que, entre 1991 y 1999, el homicidio fue la segunda causa de muerte relacionada con lesiones en mujeres embarazadas y después del parto en EE.UU. La tasa más alta de homicidios relacionada con el embarazo se observó en las mujeres de hasta 19 años (v. cap. 139).

El **embarazo ectópico** sucede en el 1-2% de las concepciones y es más frecuente entre mujeres con antecedentes de otros embarazos ectópicos, enfermedad inflamatoria pélvica, apendicitis, infertilidad y exposición al dietilestilbestrol en el útero, y tal vez con el uso de un DIU. La mayoría de los embarazos ectópicos tienen lugar en la trompa (embarazo tubárico). Entre las manifestaciones posibles se encuentra el manchado vaginal tras la ausencia de una menstruación, que progresó hacia una hemorragia vaginal más intensa (indicativo de un aborto espontáneo); la hemorragia vaginal no aparece en el 10-20% de los casos. El dolor abdominal se asocia a la distensión de la trompa; la rotura tubárica produce un dolor más intenso, choque hipovolémico y peritonitis. Algunas mujeres presentan molestias abdominales inespecíficas, lo que conduce a un diagnóstico erróneo de

gastroenteritis. Puede observarse cierta movilidad del cuello uterino y dolor anexial (así como la presencia de una masa anexial). El embarazo ectópico se diagnostica mediante **ecografía transvaginal** (no transabdominal), que revela la presencia de una masa anexial sin evidencias de embarazo uterino. No obstante, en algunas pacientes no se localizan signos de embarazo mediante la ecografía transvaginal; alrededor del 20% de ellas presentan un embarazo ectópico. La determinación cuantitativa de los niveles plasmáticos de  $\beta$ hCG, que es altamente sensible, junto con la ecografía transvaginal, tiene un gran valor diagnóstico para el embarazo ectópico. Si la  $\beta$ hCG inicial se encuentra por encima de la zona discriminatoria (niveles a los que se supone que existe un embarazo intrauterino) pero no se observan signos de embarazo mediante la ecografía transvaginal, puede tratarse de un embarazo ectópico o de un embarazo uterino anómalo. Si la  $\beta$ hCG se encuentra por debajo del nivel discriminador (habitualmente  $<3.000 \text{ mUI/ml}$ ) sin un diagnóstico ecográfico definitivo, se deben realizar determinaciones en serie de  $\beta$ hCG cada 48 horas. En un embarazo uterino normal, los niveles de  $\beta$ hCG aumentan aproximadamente un 50% cada 48 horas; un descenso en estos niveles sugiere un aborto espontáneo o un embarazo ectópico. Algunos profesionales practican una dilatación con curetaje, comprobando si existen productos de la concepción, o realizan un seguimiento de las determinaciones seriadas de  $\beta$ hCG. Si no se encuentran productos de la concepción o los niveles de  $\beta$ hCG se estabilizan o aumentan, se trata de un embarazo ectópico. El tratamiento de las pacientes que se encuentren inestables o con una gestación avanzada suele realizarse mediante cirugía laparoscópica o laparotomía. Gracias a la detección precoz, muchas pacientes se mantienen estables (sin rotura). En las pacientes estables con un embarazo ectópico sin rotura se puede inducir el aborto administrando metotrexato, ya sea en una única dosis o, con mayor frecuencia, en multidosis. La presencia de una masa ectópica  $>3.5 \text{ cm}$  y los movimientos cardíacos en el embrión contraindican la administración de metotrexato a las pacientes estables.

La prematuridad y el bajo peso al nacer aumentan la morbilidad perinatal de los lactantes de madres adolescentes. Estos niños también presentan una incidencia mayor de síndrome de muerte súbita del lactante (v. cap. 402), posiblemente debido a un menor uso de la posición supina para dormir o al uso compartido de la cama del bebé con la madre o los padres, y tienen un mayor riesgo tanto de lesiones intencionadas como no intencionadas (v. cap. 16). Un estudio mostró que el riesgo de homicidio es 9-10 veces mayor si el niño nacido de una madre adolescente no es su primogénito en comparación con el riesgo de un primogénito de una madre de 25 años o más. El autor suele ser el padre, el padrastro o el novio de la madre.

Una vez nacido el niño, un 50% de las madres adolescentes experimentan **síntomas depresivos**. La depresión es mayor si se añaden factores de estrés social y si hay un menor apoyo social. Parece que el apoyo del padre del niño y de la madre de la adolescente es fundamental para prevenir la depresión. Los pediatras que se ocupan de las madres adolescentes deben pensar en la posibilidad de depresión, así como en la posibilidad de lesiones infligidas a la madre o al niño; debe realizarse un diagnóstico y tratamiento apropiados, además de ofrecer o realizar la derivación a organismos de salud mental o sociales en caso necesario.

## CONSECUENCIAS PSICOSOCIALES/RIESGOS PARA LA MADRE Y EL HIJO

### Aspectos educativos

La gestación y el nacimiento son importantes factores contribuyentes al aumento de las tasas de fracaso escolar en las adolescentes. Solo alrededor del 50% de las adolescentes que han quedado embarazadas consiguen concluir la enseñanza secundaria a los 22 años de edad. Porcentaje que es del 90% entre las que no han tenido hijos. Las madres que han dado a luz en la adolescencia suelen quedarse dos años por detrás de las mujeres de su misma edad en cuanto a nivel educativo al menos hasta la 3.<sup>a</sup> década de la vida. La falta de educación materna limita los ingresos de muchas de estas jóvenes familias (v. cap. 1).

Los hijos de madres adolescentes presentan una mayor probabilidad de tener un bajo rendimiento escolar y de abandonar la enseñanza secundaria, de padecer más problemas de salud y de no encontrar empleo al principio de la edad adulta.

### Consumo de sustancias

Véase también el capítulo 140.

Las adolescentes que abusan de drogas, alcohol y tabaco tienen mayores tasas de embarazo que sus compañeras. La mayoría de las madres que abusan de sustancias parecen reducir su consumo durante la gestación. Sin embargo, este aumenta de nuevo alrededor de las seis semanas después del parto, lo que complica el proceso de crianza y la reincorporación de la madre a los estudios.

### Nuevos embarazos

En EE.UU., alrededor del 20% de todos los nacimientos de madres adolescentes (15-19 años) son el segundo o posteriores. Los cuidados prenatales comienzan incluso más tarde en el segundo embarazo, que tiene un mayor riesgo de un mal resultado que el primero. Las madres que corren el riesgo de quedarse de nuevo embarazadas (en menos de 2 años) son las que no comienzan a usar anticonceptivos de acción prolongada tras el primer nacimiento, las que no vuelven al colegio en los 6 meses posteriores al primer parto, las que padecen trastornos del estado del ánimo, las que reciben cuidados del niño importantes de su propia madre, las que están casadas o viven con el padre del niño, las que tienen amigas que fueron madres adolescentes, o las que ya no tienen implicación con el padre del niño y tienen un nuevo novio que quiere tener hijos. Para reducir las tasas de nuevos embarazos en estas adolescentes, los programas deben individualizarse para esta población. Lo ideal sería ofrecer una asistencia sanitaria exhaustiva tanto para la joven madre como para su hijo (tabla 144.2). Los profesionales sanitarios deben ofrecer refuerzos positivos frente a los logros alcanzados por los padres adolescentes (p. ej., felicitarles por estar haciéndolo bien).

### Hijos de madres adolescentes

Muchos niños nacidos de madres adolescentes tienen problemas conductuales que pueden observarse incluso en el periodo preescolar. Muchos abandonan el colegio pronto (33%), son padres adolescentes (25%) o, en el caso de los varones, acaban en la cárcel (16%). Las razones de esta evolución son pobreza, dificultades de aprendizaje del padre y de la madre, estilos negativos de crianza de los hijos por parte de los progenitores adolescentes, depresión materna, inmadurez de los padres, malos modelos parentales, estrés social, exposición a violencia en el entorno y conflictos con los abuelos, sobre todo con las abuelas. La implicación positiva continua de los progenitores durante toda la vida del niño puede ayudar en cierta forma a contrarrestar esta evolución negativa. Muchas de estas consecuencias negativas parecen atribuibles a la situación socioeconómica/demográfica en la que se ha producido el embarazo de la adolescente, no solo a la edad materna. Incluso cuando se controlan el nivel socioeconómico y la demografía, los hijos de madres adolescentes tienen menores puntuaciones en pruebas de aptitud, menores tasas de finalización de estudios secundarios, mayor riesgo de embarazo en su futura adolescencia y, al menos en Illinois (donde los registros incluyen la edad de la madre biológica), una mayor probabilidad de maltrato y abandono.

Los programas globales dirigidos a apoyar a las madres adolescentes y a los niños, y que utilizan medidas para desarrollar las habilidades necesarias, atención médica y apoyo psicosocial, llevan mayores tasas de empleo, mayores ingresos y menos dependencia de las prestaciones sociales por parte de las adolescentes participantes.

## PREVENCIÓN DE EMBARAZOS EN ADOLESCENTES

El embarazo en adolescentes es un problema de múltiples aspectos que requiere soluciones multifactoriales. Es importante que el médico de atención primaria proporcione la información y los métodos de anticoncepción y la educación sobre el riesgo de fertilidad, pero es insuficiente para tratar el problema por completo. La implicación de la familia y la comunidad también es fundamental para prevenir el embarazo en adolescentes. Las estrategias de prevención primaria (prevención del primer nacimiento) difieren de las estrategias necesarias para la prevención secundaria (prevención del segundo nacimiento o posteriores). En los 30 últimos años se han instaurado y evaluado muchos modelos de programas preventivos del embarazo en la adolescencia. En la tabla 144.3 se enumeran los componentes comunes de muchos de los programas basados en la evidencia favorables.

La educación sexual **basada en la abstinencia** enseña a los más jóvenes a esperar hasta el matrimonio para iniciar la actividad sexual, pero, por desgracia, no menciona la anticoncepción. La educación de la abstinencia a veces se asocia con los «juramentos de virginidad» en los que los adolescentes juran permanecer vírgenes hasta el matrimonio. Otros programas educativos hacen hincapié en la prevención del VIH y de las ITS, y en ese proceso previenen los embarazos, y otros programas incluyen tanto la abstinencia como la anticoncepción. La educación sexual y la formación sobre la anticoncepción no incrementan la actividad sexual. Las adolescentes que participan en programas con una educación sexual **integral** suelen tener menos tasas de embarazo que las expuestas solo a programas centrados únicamente en la abstinencia o que no han recibido ningún tipo de educación sexual.

En muchas comunidades estadounidenses, los programas que hacen que los jóvenes participen en los servicios a la comunidad, y que combinan educación sexual y desarrollo de los jóvenes, también tienen éxito para frenar los embarazos. Los programas pueden desarrollarse en escuelas, en centros sociales, en clínicas, en organizaciones para jóvenes y en iglesias. Estos programas deben estar diseñados según el trasfondo cultural, la etnia, el rango de edad y el sexo del grupo al que se dirijan los servicios preventivos.

DIRECTRIZ	INTERVENCIONES
Crear un hogar médico para los progenitores adolescentes y sus hijos	Involucrar tanto a las madres adolescentes como al padre Poner énfasis en la orientación preventiva, la crianza y las habilidades básicas de cuidado de los hijos, sobre todo para los padres adolescentes
Proporcionar una asistencia integral y multidisciplinaria	Acceso a los recursos comunitarios, como programas especiales de suplementación nutricional para mujeres, lactantes y niños Proporcionar servicios médicos y del desarrollo a progenitores y niños de bajo nivel de renta Facilitar la coordinación de los servicios
Asesoramiento sobre anticoncepción	Hacer hincapié en el uso del preservativo Fomentar los métodos anticonceptivos de acción prolongada
Fomentar la lactancia materna	Fomentar la lactancia materna en los entornos domiciliario, laboral y escolar
Fomentar la finalización de la educación secundaria	
Evaluar el riesgo de violencia doméstica	
Fomentar la crianza de los adolescentes	Trabajar con otros adultos implicados, como los abuelos, para alentar el desarrollo y crecimiento de los adolescentes como progenitores, además de optimizar los resultados del desarrollo del lactante
Adaptar el asesoramiento al nivel de desarrollo de los adolescentes	Utilizar intervenciones basadas en la escuela, el hogar y la consulta Considerar el uso de grupos de apoyo
Concienciación y monitorización de la progresión del desarrollo del lactante y los padres adolescentes	Defender la existencia de recursos comunitarios de alta calidad para adolescentes, como recursos para el desarrollo, asistencia infantil y clases sobre crianza Facilitar el acceso al programa Head Start y a los recursos educativos para personas con discapacidades

Datos de Pinzon JL, Jones VF, Committee on Adolescence and Committee on Early Childhood, Care of adolescent parents and their children, *Pediatrics* 130(6):e1743-1755, 2012.

Tabla 144.3 Componentes comunes de los programas basados en la evidencia con un mayor éxito en la prevención del embarazo adolescente

- Se ofrece información sobre las ventajas de la abstinencia
- Se ofrece información sobre la anticoncepción para los que ya son sexualmente activos
- Se ofrece información sobre los signos y síntomas de las ITS y cómo prevenirlas
- Se realizan sesiones interactivas sobre la presión de los compañeros
- Se enseña a los adolescentes a adquirir habilidades comunicativas
- Los programas están diseñados para satisfacer las necesidades de grupos específicos de jóvenes (chicos o chicas, grupos culturales, adolescentes más jóvenes o más mayores, etc.)

Adaptada de: Suellentrop K: *What Works 2011-2012: Curriculum-based programs that help prevent teen pregnancy*. The National Campaign to Prevent Teen and Unplanned Pregnancy: Washington, DC. [http://www.c-hubonline.org/sites/default/files/resources/main/What\\_Works\\_0.pdf](http://www.c-hubonline.org/sites/default/files/resources/main/What_Works_0.pdf).

Hay menos programas de prevención secundaria. En EE.UU., algunas comunidades han intentado «pagar» a las jóvenes madres para que no se queden de nuevo embarazadas, pero estas medidas no siempre han tenido éxito. En varias áreas se han intentado las **visitas de enfermeras a domicilio** y muchas comunidades han desarrollado las clínicas «Teen Tot», que proporcionan un modelo de atención sanitaria «todo en uno», tanto para la madre adolescente como para el bebé en el mismo sitio y al mismo tiempo. Estos programas han tenido cierto éxito.

En la consulta, la identificación de adolescentes sexualmente activas a través de entrevistas clínicas confidenciales es un primer paso para la prevención del embarazo. El médico de atención primaria debe proporcionar a la adolescente información basada en la evidencia de manera objetiva y después guiarla en el proceso de elegir un método anticonceptivo (v. cap. 143). La consulta es el lugar ideal para apoyar a la adolescente que decide practicar la abstinencia. Cuando una adolescente se queda embarazada y necesita los servicios de asistencia prenatal, los profesionales sanitarios deben recordar que se trata de una adolescente que se ha quedado embarazada, no de una mujer embarazada que resulta ser una adolescente.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 145

# Agresión sexual en la adolescencia

Allison M. Jackson y Norrell Atkinson

Una agresión sexual es un acto de violencia que puede implicar o no violación. Una violación es también un acto de violencia, no un acto sexual. Históricamente, la violación se define como relación sexual forzada que implica fuerza física o manipulación psicológica de una mujer o un varón. Reconociendo que la relación sexual no es un requisito para la definición, el U.S. Department of Justice (DOJ) define la violación como «la penetración, sin importar cómo sea de profunda, de la vagina o el ano con cualquier parte del cuerpo o con un objeto, o la penetración oral por un órgano sexual de otra persona, sin el consentimiento de la víctima».

### EPIDEMIOLOGÍA

No se dispone de cifras exactas sobre la incidencia de las violaciones porque muchos de estos actos no se denuncian. Se estima que 1 de cada 5 mujeres y 1 de cada 71 hombres son violados a lo largo de su vida. Las violaciones denunciadas en mujeres son más frecuentes que en varones, aunque es posible que en los casos masculinos se denuncien menos que los femeninos. En 2010, la DOJ National Crime Victimization Survey, comunicó que las tasas anuales de **victimización sexual** por cada 1.000 personas fueron del 4,1 para el grupo de 12-17 años y de 3,7 para el grupo de 18-34 años. Entre 1995 y 2013, la tasa de violaciones y agresiones sexuales fue más alta entre mujeres adolescentes de entre 18 y 24 años. La National Survey of Children's Exposure to Violence (NatsCSEV 2014) determinó que el 12,9% de las jóvenes habían experimentado algún tipo de victimización sexual durante el año anterior, el 21,7% había sufrido victimización sexual en algún momento de su vida, y el 4,2 y el 10,2% sufrieron **agresiones sexuales** en el año anterior o en algún momento de su vida, respectivamente. Esta encuesta también demostró que otras experiencias violentas aumentan el riesgo de victimización sexual. Los jóvenes con antecedentes de maltrato por parte de una persona encargada de su cuidado tenían 4 veces más probabilidades de experimentar victimización sexual y >4 veces en caso de haber sido testigos de episodios de violencia.

**Tabla 145.1**

Adolescentes con alto riesgo de ser víctimas de violación

#### VARONES Y MUJERES ADOLESCENTES

Consumidores de drogas y alcohol  
Adolescentes que se han fugado de casa  
Jóvenes que sufren retraso mental o del desarrollo  
Jóvenes que viven en la calle  
Jóvenes transgénero  
Jóvenes cuyos padres tienen antecedentes de abuso sexual  
Víctimas de tráfico sexual

#### PRINCIPALMENTE MUJERES

Supervivientes de una agresión sexual previa  
Recién llegadas a una ciudad o a un instituto

#### PRINCIPALMENTE VARONES

Jóvenes que viven en centros/instituciones (centros de detención, cárcel)  
Homosexuales jóvenes

En jóvenes de más edad, de 18-24 años, la incidencia de las violaciones y las agresiones sexuales era 1,2 veces mayor entre los no universitarios que entre los universitarios. Por otro lado, varios estudios sobre jóvenes implicados en el sistema de justicia juvenil identificaron una prevalencia particularmente alta de victimización sexual previa en chicas involucradas en este tipo de procesos judiciales.

Las violaciones se producen en todo el mundo y sobre todo en situaciones de guerra y conflictos armados. La Organización Mundial de la Salud estima que las violaciones y la violencia doméstica son responsables del 5-16% de años de vida saludable perdidos entre las mujeres en edad de procrear.

Las tasas más altas de violación se registran en las mujeres adolescentes y adultas jóvenes, más que en cualquier otro grupo de edad. Los cambios del desarrollo normales de la adolescencia pueden contribuir a esta vulnerabilidad de la siguiente manera: 1) la independencia de los padres y las nuevas relaciones fuera de la familia pueden exponer a los adolescentes a entornos que no les son familiares y a situaciones que no están preparados para controlar, 2) las citas y el hecho de sentirse cómodo con la propia sexualidad pueden acabar en actividades no deseadas, y el adolescente es demasiado inexperto para evitar este tipo de acciones, y 3) los jóvenes adolescentes pueden ser ingenuos y más confiados de lo que deberían ser (v. cap. 132). Muchos adolescentes dominan el mundo de la tecnología, lo que proporciona a los agresores sexuales el acceso a poblaciones vulnerables incautas que antes estaban fuera de su alcance. Las redes sociales, los chats y las páginas de citas online representan un riesgo mayor para los adolescentes, que acaban comunicándose con individuos desconocidos para ellos o para los miembros protectores de la familia, y suscitan un falso sentimiento de seguridad debido a la comunicación electrónica a distancia. Un violador puede obtener de esta manera información específica para identificar al adolescente y organizar un encuentro que puede acabar en una agresión sexual.

Algunos adolescentes tienen más probabilidades de ser víctimas de violación que otros ([tabla 145.1](#)).

### TIPOS DE VIOLACIÓN

La violación y la agresión sexual pueden producirse en diversas circunstancias ([tablas 145.2 y 145.3](#)). Una víctima puede ser agredida sexualmente o violada por alguien que conoce o por un extraño, aunque es más habitual que el agresor sea alguien conocido por la víctima. El conocimiento de estas circunstancias permite un abordaje más sensible al trauma y puede repercutir en el tratamiento médico y en la respuesta a la o el paciente. Las circunstancias y la relación entre el agresor y la víctima se asocian al hecho de que la víctima revele en ataque y a cómo y cuándo lo hace. El género de la víctima también afecta a la revelación. En general, es menos probable que las personas transgénero y los hombres revelen el hecho de haber sido víctimas de una violación/agresión sexual, en comparación con las mujeres. El género del agresor puede ser igual o distinto que el de la víctima, o la agresión puede ser perpetrada por una o varias personas. En cualquier caso, la agresión sexual/violación se ve mediada en general por coacción, fuerza física o drogas.

La **violación por un conocido**, la forma de violación más habitual, es cometida por una persona conocida por la víctima y de fuera del entorno familiar. Si el agresor es un familiar, un cuidador o alguien que ocupa una posición de autoridad, la agresión se considera un **abuso sexual**. La relación entre el agresor y la víctima suele causar un conflicto de lealtades en las familias, y la denuncia del adolescente puede ser recibida con incredulidad

**Tabla 145.2**

Tipos de violación por personas no conocidas

#### VIOLACIÓN POR UN CONOCIDO

Forma más habitual de violación en jóvenes de 16-24 años  
El agresor puede ser un vecino, un compañero de clase o un amigo de la familia  
Es más probable que retrasen la solicitud de asistencia médica, pueden no comunicar nunca el delito (varones > mujeres) y es menos probable que emprendan acciones legales, incluso después de informar de los hechos

#### VIOLACIÓN EN UNA CITA

El agresor mantiene una relación íntima con la víctima  
Puede asociarse a violencia de pareja  
El agresor puede desarrollar más actividades sexuales que otros hombres de su edad y a menudo tiene antecedentes de comportamiento agresivo hacia las mujeres

#### ABUSO SEXUAL

Todos los casos de contacto sexual entre un adulto o y un menor o aquellos en los que hay una diferencia con respecto a la edad y el desarrollo

El agresor puede ser un pariente, un amigo cercano de la familia o alguien que ocupa una posición de autoridad

#### ESTUPRO

Actividad sexual entre un adulto y una adolescente que tiene una edad inferior a la de consentimiento legal, definido según la legislación de cada circunscripción

Basado en la premisa de que, por debajo de una determinada edad o más allá de una diferencia de edad específica, un individuo no está legalmente capacitado para dar su consentimiento al mantenimiento de relaciones sexuales

El objetivo de estos ordenamientos legales es proteger a las jóvenes de la victimización aunque, de manera no intencionada, pueden hacer que la joven oculte a los médicos información pertinente por miedo a que su pareja sexual sea denunciada ante los organismos encargados del cumplimiento de la ley

#### VIOLACIÓN MASCULINA

Violación de varones por otros varones

Mayor prevalencia en entornos correccionales y carcelarios  
Los varones tienen menor probabilidad que las mujeres de revelar la violación y buscar ayuda profesional

#### VIOLACIÓN EN GRUPO

V. [tabla 145.3](#)

**Tabla 145.3**

Tipos de violación por desconocidos

#### TRÁFICO SEXUAL Y EXPLORACIÓN SEXUAL COMERCIAL INFANTIL (ESCI)

La edad promedio del reclutamiento para la ESCI es de entre 12 y 13 años

El agresor o agresores pueden ser el proxeneta (conocido) o los «clientes» (extraños)

Las víctimas a menudo presentan antecedentes de malos tratos infantiles

El miedo al proxeneta hace que las víctimas sean reacias a revelar su situación

#### VIOLACIÓN FACILITADA POR DROGAS

El alcohol es la droga más frecuentemente asociada a victimización sexual

#### VIOLACIÓN EN GRUPO

Se produce cuando un grupo de varones viola a una sola mujer. En ocasiones forma parte de una actividad ritual o de un rito de iniciación de ciertos grupos masculinos (miembros de bandas o pandillero, miembros de hermandades universitarias), o puede deberse a furia injustificada por parte de los asaltantes

Las víctimas pueden temer las represalias y el enfrentamiento con los agresores

Las víctimas pueden desear o solicitar el traslado a otro lugar

o escepticismo por su familia. La violación por un conocido en adolescentes difiere de la que se produce en adultos porque es menos frecuente que se usen armas y, por tanto, es menos probable que las víctimas sufran lesiones físicas.

La **violación en una cita** es un acto de violencia sexual perpetrado por una persona que mantiene una relación íntima con la víctima. Esta puede ser nueva en un entorno específico (estudiantes recién llegadas/os a la universidad o a un nuevo instituto, residentes en un nuevo barrio) y carecer del suficiente apoyo social. En ocasiones, las víctimas tienen dificultades para establecer fronteras o límites con su pareja en la cita y, a veces, se hallan intoxicadas cuando la agresión se produce. El agresor puede interpretar la pasividad como asentimiento y negar las acusaciones de coacción o fuerza, o estar también intoxicado en el momento de la agresión.

La **violación facilitada por drogas** puede implicar uso de sustancias ilegales y/o legales. La posibilidad de violación por parte de un desconocido o en una cita puede ser mayor cuando las personas están bajo la influencia del alcohol. Incluso más maligna es la administración furtiva de fármacos a las potenciales víctimas. En este contexto, los fármacos que más se utilizan con estos fines ilegales son el ácido γ-hidroxibutírico (GHB), el flunitrazepam y el clorhidrato de ketamina, aunque también se usan alcohol, benzodiazepinas, estimulantes, barbitúricos, opioides y otros fármacos (v. cap. 140). Las propiedades farmacológicas de estas sustancias las hacen adecuadas para este uso, ya que tienen modos de administración sencillos, se ocultan fácilmente (incoloras, inodoras, insípidas), presentan inicios de acción rápidos con inducción de amnesia anterógrada y se eliminan rápidamente gracias a su semivida corta. La detección de estas drogas requiere un alto índice de sospecha y una evaluación médica en el plazo de 8-12 horas con pruebas específicas rápidas, ya que la detección toxicológica habitual es insuficiente.

Las víctimas de violación por un conocido o en una cita suelen experimentar problemas de confianza y autoculpabilidad a largo plazo. Es posible que pierdan la confianza en su juicio en relación con los varones en el futuro. Las supervivientes casi siempre se avergüenzan del incidente y es poco probable que denuncien la violación. Asimismo, es característico que eviten hablar de ello con la familia, los amigos o un consejero, por lo que es posible que nunca se curen sus cicatrices psicológicas. Para adolescentes pertenecientes al colectivo LGBTQ, la vergüenza y la reticencia a revelar la violación es con frecuencia incluso mayor.

La **explotación sexual comercial infantil (ESCI)**, también conocida como **tráfico sexual**, es una forma más compleja de victimización sexual, que se considera, además, una forma de malos tratos a menores (v. cap. 15). Según la legislación federal de EE.UU. se define como el reclutamiento, transporte, posesión o mantenimiento de una persona por medio de la fuerza, en fraude o la coacción, con fines de comercio sexual. Aunque un proxeneta puede reclutar a las víctimas personalmente, en ocasiones encarga la «misión» a otras personas. Estos jóvenes pueden experimentar agresión física y sexual por parte del proxeneta y de los «clientes». Muchos de estos jóvenes, de ambos性os, tienen antecedentes de maltrato infantil, lo que aumenta la vulnerabilidad ante esta forma de abuso. El temor a las consecuencias de la revelación de la situación y el desarrollo de un pronunciado instinto de supervivencia a menudo dan lugar a una presentación muy reservada en el entorno sanitario.

La **violación masculina** se refiere generalmente a violación de varones por otros varones. Los subgrupos específicos de varones jóvenes tienen un alto riesgo de ser víctimas de violación (v. tabla 145.1). Fuera del entorno carcelario, la violación masculina suele realizarse bajo la fuerza por alguien considerado una figura de autoridad, tanto varón como mujer. Las víctimas de este tipo de violación suelen experimentar conflictos de identidad sexual sobre si son homosexuales. Los problemas de pérdida de control y de impotencia afectan sobre todo a este tipo de víctimas, y es frecuente que estos varones jóvenes tengan síntomas de ansiedad, depresión, alteraciones del sueño e ideaciones de suicidio.

La **violación por un extraño** ocurre con menos frecuencia en la población adolescente y es parecida a la violación en adultos. Este tipo de violación puede producirse en diversos contextos (v. tabla 145.3). No obstante, a menudo se relaciona con secuestro, uso de armas y mayor riesgo de lesiones físicas. Es más frecuente que estas violaciones se denuncien y tengan repercusiones judiciales.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El estado agudo de un adolescente tras una violación puede variar considerablemente desde el histrionismo hasta el retraimiento con mutismo casi absoluto. Incluso si no parecen estar asustadas, la mayoría de las víctimas están extremadamente temerosas y muy ansiosas con respecto al incidente, la denuncia de la violación, la exploración y todo el proceso, incluidas las posibles repercusiones. Como los adolescentes se encuentran en el límite entre la infancia y la edad adulta, sus respuestas sobre la violación pueden contener elementos tanto de

conductas infantiles como adultas. Muchos adolescentes, sobre todo los más jóvenes, pueden experimentar algún tipo de trastorno cognitivo.

Los adolescentes pueden ser reticentes a denunciar la violación por varias razones, entre ellas la autoculpabilidad, el miedo, la vergüenza o, en el caso de la violación facilitada por drogas, la incertidumbre sobre los detalles de los hechos. Las víctimas adolescentes, a diferencia de las infantiles, que provocan compasión o apoyo, suelen enfrentarse a un escrutinio de su credibilidad y a una culpa social inapropiada por la agresión. Esta visión no tiene fundamento y no debe usarse durante la evaluación de ninguna víctima adolescente, incluso en caso de violación por un conocido.

Cuando los adolescentes no denuncian la violación, pueden presentar en una cita posterior preocupación por un posible embarazo, síntomas de una infección de transmisión sexual (ITS) o preocupación por padecerla y síntomas de un trastorno de estrés postraumático (v. cap. 38), como alteraciones del sueño, pesadillas, cambios del estado de ánimo y *flashbacks*. Otros adolescentes pueden presentar síntomas psicosomáticos o dificultades en el rendimiento escolar; en la mayoría de las revisiones médicas, todos los adolescentes deberían ser examinados para detectar una posible victimización sexual.

## ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

El objetivo de la evaluación médica de la o del adolescente después de una agresión sexual es proporcionar asistencia médica, y reunir y documentar pruebas de dicha agresión, cuando proceda. Aunque muchos adolescentes retrasan la búsqueda de atención médica, otros acuden a un centro médico en el plazo de 72 horas (o de hasta 96 horas, según el protocolo utilizado) desde la violación, momento en el que se debe ofrecer a la víctima la obtención de las pruebas forenses. Siempre que sea posible, los médicos con experiencia y formación para recoger las pruebas forenses y con conocimiento de los procedimientos médico-legales deben completar la evaluación de la víctima de violación o supervisar dicha evaluación.

Las responsabilidades del médico son apoyar a la víctima, obtener la anamnesis de forma objetiva, realizar una exploración completa sin volver a traumatizar a la víctima y recoger pruebas forenses. El médico debe llevar a cabo pruebas de laboratorio, administrar el tratamiento profiláctico para ITS y anticoncepción de emergencia, concertar visitas de asesoramiento y llenar un informe para las autoridades correspondientes según la ley vigente. No es responsabilidad del médico decidir si la violación se ha producido o no; eso lo determinará el sistema legal.

Lo ideal es que la anamnesis sea recopilada por un clínico con experiencia en el interrogatorio forense. En todos los casos deben formularse preguntas abiertas para obtener información sobre 1) qué pasó, 2) dónde pasó, 3) cuándo sucedió y 4) quién lo hizo. Después de obtener una anamnesis concisa que incluya los detalles del tipo de contacto físico entre la víctima y el agresor, el médico debe realizar una exploración física detenida y completa y documentar todas las lesiones. Como la víctima adolescente sufre un gran trauma y cabe la posibilidad de que vuelva a sufrirlo durante el proceso, el médico debe apoyarla demostrando empatía y sin realizar juicios de valor durante toda la evaluación. Cada parte de la evaluación debe ser explicada con detalle a la víctima para que el adolescente tenga el mayor control posible e incluso pueda rechazar cualquier fase o todo el proceso de recogida de pruebas forenses. Suele ser útil permitir que una persona de confianza, como un familiar, un amigo o un especialista en casos de violación, esté presente durante la evaluación si el adolescente lo desea.

El médico que realiza la exploración debe estar familiarizado con el equipo de **recogida de pruebas forenses** antes de iniciar la exploración. En EE.UU., cada estado dispone de un kit, pero la mayoría incluyen algunos o todos los elementos siguientes: lámpara fluorescente con una longitud de onda cercana a 490 nm (muchas lámparas de Wood son inadecuadas) para detectar restos de semen, hisopos para recoger marcadores genéticos (ADN, grupo ABO) de las impresiones dentales, hisopos para cualquier orificio penetrado o superficie corporal en la que pueda haber saliva y documentación de lesiones cutáneas agudas utilizando diagramas corporales y fotografías con medidas normalizadas visibles. Deben inspeccionarse con cuidado las áreas de sujeción para buscar lesiones; entre estas áreas se incluyen las extremidades, el cuello y la cara interna de la mucosa oral, donde puede observarse una impresión dental.

La exploración genital de una víctima femenina de violación debe realizarse con la paciente en la posición de litotomía. La posición genupectoral en decúbito prono puede emplearse como técnica de exploración aclaratoria, específicamente para valorar el borde posterior del himen. La exploración genital de la víctima masculina debe realizarse en posición supina. La exploración del médico debe incluir la inspección cuidadosa de las zonas pélvica, genital y perianal. El médico debe documentar cualquier lesión aguda, como edema, eritema, petequias, equimosis, hemorragia o desgarro. En la zona perianal se puede utilizar una solución acuosa de azul de toluidina (al 1%),

**Tabla 145.4**

Pruebas de laboratorio para evaluar a las víctimas de agresión sexual

**DURANTE LAS 8-12 PRIMERAS HORAS (SI ESTÁ INDICADO SEGÚN LA ANAMNESIS)**

Análisis de orina y sangre para determinar la presencia de drogas que facilitan la violación (GHB, flunitrazepam y ketamina)

**DURANTE LAS 24 PRIMERAS HORAS (SI ESTÁ INDICADO SEGÚN LA ANAMNESIS)**

Cribado toxicológico general de la sangre (para detectar otros tipos de drogas)

**DURANTE LAS 72 PRIMERAS HORAS (O HASTA 96 HORAS, SEGÚN EL PROTOCOLO UTILIZADO)**

Equipo de pruebas forenses

Prueba de embarazo

Detección selectiva de hepatitis B (antígeno de superficie de la hepatitis B, anticuerpo de superficie, anticuerpo del núcleo)

Sífilis (reagina plasmática rápida [RPR], Venereal Disease Research Laboratory [VDRL])

Infección por VIH

Vaginosis bacteriana (VB) y candidiasis: análisis de cabecera y/o examen en fresco, con medición del pH vaginal y aplicación de KOH para prueba de olor a aminas

*Trichomonas vaginalis*: pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) en muestras de orina o vaginales o análisis de cabecera (sondas de ADN) en muestras vaginales

*Chlamydia* y *Neisseria gonorrhoeae*: pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) en sitios de penetración o posible penetración:

1. *N. gonorrhoeae*: orofaringe, recto, orina\*
2. *Chlamydia*: orina\*, recto

\*La muestra de orina turbia puede usarse como alternativa al frotis genital.

De los Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases: treatment guidelines 2015, MMWR Recomm Rep 64(RR-3):1-140, 2015, y las Updated guidelines for antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection drug use, or other nonoccupational exposure to HIV—United States, 2016.

que se adhiere a las células nucleadas y permite ver microtraumatismos de dicha zona. Cualquier discontinuidad de la epidermis superficial permite la captación de colorante, por lo que no se pueden diferenciar las discontinuidades cutáneas por traumatismo, irritación o infección. Además, puede usarse un colposcopio para obtener aumento y documentar fotográficamente las lesiones.

## PRUEBAS DE LABORATORIO

Cuando los adolescentes se presentan en consulta para recibir asistencia médica en las 72-96 horas posteriores a la agresión sexual, se les debe ofrecer un equipo de recogida de pruebas forenses. Con independencia de la decisión de la o el adolescente sobre la obtención de evidencias, debe en cualquier caso ofrecérsele atención médica, que incluya exploración física, pruebas de laboratorio (**tabla 145.4**) y tratamientos profilácticos. Deben programarse visitas de seguimiento para repetir estas pruebas.

## TRATAMIENTO

El tratamiento comprende uso de **antimicrobianos profiláticos** para las ITS (v. cap. 146) y anticoncepción de emergencia (v. cap. 143). Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) informan de que la tricomoniasis, la vaginosis bacteriana, la gonorrea y la infección por clamidias son las infecciones más frecuentemente diagnosticadas en mujeres que han sufrido una agresión sexual. Se recomienda la profilaxis antimicrobiana en las víctimas adolescentes de violación debido al riesgo de ITS y de enfermedad inflamatoria pélvica (**tabla 145.5**). Debe considerarse la **profilaxis postexposición (PPE)** del VIH, con un régimen de dos o tres fármacos antirretrovirales, y es necesario consultar con un especialista en enfermedades infecciosas si se identifican factores de mayor riesgo de transmisión (p. ej., saber que el agresor es VIH-positivo, lesión significativa de las mucosas de la víctima) para prescribir un régimen antirretroviral triple (**fig. 145.1**). Consideraciones similares son válidas para la posible exposición al virus de la hepatitis B, tanto en personas vacunadas como no vacunadas. Los clínicos deben revisar la importancia que tiene para la víctima el cumplimiento del tratamiento mediante seguimiento médico y psicológico.

**Tabla 145.5**

Profilaxis postexposición para las víctimas de agresiones sexuales

**DE RUTINA**

*Régimen recomendado para la profilaxis de las ITS*

Ceftriaxona, 250 mg intramusculares más

Azitromicina, 1 g oral en una sola dosis más

Metronidazol, 2 g orales en una sola dosis o Tinidazol, 2 g orales en una sola dosis

*Profilaxis del embarazo\**

Levonorgestrel (Plan B), 1,5 mg orales en una sola dosis O

Acetato de ulipristal (Ella), 30 mg son eficaces durante hasta 120 h

*Virus del papiloma humano (VPH)*

Valoración de los antecedente de la vacuna contra el VPH; en no vacunados, administración de la vacuna en la exploración inicial, con 2 dosis de seguimiento a los 1-2 meses y a los 6 meses si la víctima es >15 años de edad o de 1 sola dosis de seguimiento a los 6-12 meses si es ≤15 años

**SEGÚN ESTÉ INDICADO**

A todas las personas que se les ofrece PPE ha de prescribirseles un ciclo de 28 días de dos o tres fármacos antirretrovirales.

*Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)†*

Régimen preferido:

Tenofovir, en dosis de 300 mg, y dosis fijas combinadas de emtricitabina (Truvada) 200 mg 1 vez al día más

Raltegravir, 400 mg 2 veces al día o

Dolutegravir, 50 mg diarios‡

Se dispone de regímenes alternativos (el National Clinicians Consultation Center es un recurso para los médicos que reciben PEP, accesible en el número 1-888-448-4911.)

*Virus de la hepatitis B (VHB)*

Indicaciones específicas sobre vacunación, inmunoglobulina y/o dosis de refuerzo dependientes del estado del agresor

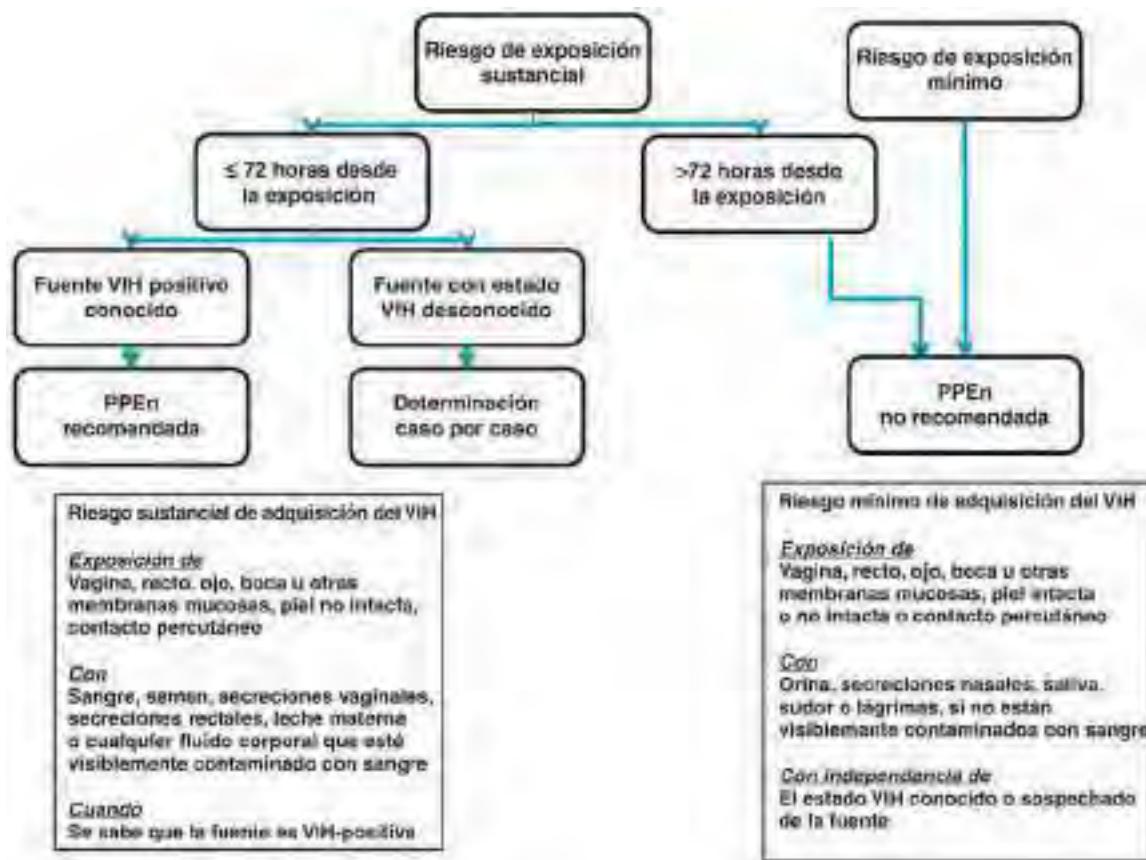
\*Para pacientes con cribado de embarazo en orina negativo. Por otra parte, es posible la prescripción de antieméticos para pacientes que reciben anticoncepción de emergencia.

†La PPE del VIH se proporciona a pacientes que han sufrido penetración y en los casos en los que se sabe que el agresor es VIH positivo o presenta un alto riesgo de serlo, por antecedentes de encarcelamiento, consumo de drogas por vía intravenosa o múltiples parejas sexuales. Si procede, deben realizarse las pertinentes pruebas de laboratorio (VIH, HC, PFH, BUN/Cr, amilasa lipasa) antes de la administración de medicamentos, disponiéndose el pertinente seguimiento.

‡El dolutegravir se ha asociado a defectos del tubo neural si la exposición se produce en el primer trimestre de embarazo. Por consiguiente, debe evitarse en pacientes embarazadas o expuestas a riesgo de estarlo. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Food & Drug Administration. Julica, Tivicay, Triumeq (dolutegravir): FDA to evaluate potential risk of neural tube birth defects. 18 de mayo de 2018. <https://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm608168.htm>.

Datos de los Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases: treatment guidelines 2015, MMWR Recomm Rep 64(RR-3):1-140, 2015, y las Updated guidelines for antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection drug use, or other nonoccupational exposure to HIV—United States, 2016.

En el momento de la visita, el médico debe abordar la necesidad de un seguimiento que incluya atención psicológica. En las víctimas adolescentes, el riesgo de trastorno de estrés postraumático, depresión, lesiones autoinfligidas, ideación suicida, delincuencia, abuso de sustancias, trastornos alimentarios y revictimización es mayor. Es importante que la víctima adolescente y los padres comprendan el valor del asesoramiento a tiempo para disminuir estas posibles secuelas a largo plazo. El asesoramiento debe organizarse durante la evaluación inicial y debe concertarse una visita de seguimiento con el médico de atención primaria para mejorar el cumplimiento. Los miembros de la familia también pueden recibir asesoramiento para mejorar su apoyo a la víctima adolescente. Los padres deben tener cuidado de no usar la agresión sufrida como un argumento para reforzar sus normas educativas, ya que esto solo servirá para que la víctima adolescente sienta una culpabilidad inadecuada.



**Fig. 145.1** Algoritmo para la evaluación y el tratamiento de la posible infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). PPEn, profilaxis postexposición no ocupacional. (De Seña AC, Hsu KK, Kellogg N, et al: Sexual assault and sexually transmitted infections in adults, adolescents, and children, Clin Infect Dis 61(Suppl 8):S859, 2015.)

## PREVENCIÓN

La **prevención primaria** puede realizarse mediante educación de los niños y adolescentes sobre temas como las violaciones, las relaciones sanas, los peligros de internet y la violación facilitada por drogas y alcohol. Los mensajes de prevención deben ir dirigidos tanto a chicos como a chicas en institutos y universidades. Hay que hacer especial hincapié en los esfuerzos preventivos durante la orientación universitaria. Deben desaconsejarse las situaciones de alto riesgo que pueden aumentar la probabilidad de una agresión sexual (consumo de drogas o alcohol). La **prevención secundaria** consiste en informar a los adolescentes de las ventajas de las evaluaciones médicas en el momento en que se produce la violación. Los médicos deben preguntar a los adolescentes por experiencias pasadas de relaciones sexuales forzadas y no deseadas y ofrecerles ayuda para tratar este tipo de situaciones. La importancia de la prevención no puede exagerarse, ya que los adolescentes se ven afectados de forma desproporcionada por las violaciones y son especialmente vulnerables a las consecuencias a largo plazo.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 146

# Infecciones de transmisión sexual

Gale R. Burstein

Las tasas de muchas infecciones de transmisión sexual (ITS) específicas de cada grupo de edad son máximas entre los adolescentes y adultos jóvenes con experiencia sexual. Aunque algunos patógenos causantes de ITS se presentan como síndromes de ITS, con una serie de síntomas específicos, la mayoría son asintomáticos y solo se detectan mediante pruebas de laboratorio. El enfoque de la prevención y el control de estas infecciones se basa en la educación, el cribado y el diagnóstico y tratamiento precoces.

## ETIOLOGÍA

Todos los adolescentes que han tenido relaciones sexuales orales, vaginales o anales tienen un riesgo de contraer una ITS. No todos los adolescentes presentan el mismo riesgo; hay factores físicos, conductuales y sociales que contribuyen a que los adolescentes tengan un riesgo mayor (tabla 146.1). Los que inician las relaciones sexuales antes, los jóvenes que residen en centros de detención, los que acuden a clínicas especializadas en enfermedades de transmisión sexual (ETS), los varones jóvenes que tienen relaciones homosexuales y los jóvenes consumidores de drogas por vía intravenosa tienen un mayor riesgo de ITS. Las conductas de riesgo, como las relaciones con múltiples parejas simultáneas o secuenciales de duración limitada, no utilizar protección de barrera de forma constante y adecuada, y la mayor susceptibilidad biológica a la infección, también contribuyen al riesgo. Aunque los 50 estados de EE.UU. y el Distrito de Columbia permiten de forma explícita

**Tabla 146.1** Circunstancias que contribuyen a la susceptibilidad de los adolescentes a las infecciones de transmisión sexual

#### FÍSICAS

Pubertad temprana  
Ectopia del cuello uterino  
Introito de tamaño pequeño que origina relaciones sexuales traumáticas  
Naturaleza asintomática de la infección de transmisión sexual  
Pene sin circuncisión

#### CONDUCTA LIMITADA POR EL ESTADO DEL DESARROLLO COGNITIVO

Adolescencia inicial: todavía no se ha desarrollado el pensamiento abstracto  
Adolescencia media: piensa que es único e invulnerable

#### FACTORES SOCIALES

Pobreza  
Acceso limitado a los servicios de atención sanitaria «para adolescentes»  
Conductas de búsqueda de atención (renuncia a la atención por cuestiones de confidencialidad o por negación del problema de salud)  
Abuso sexual y violencia  
Indigencia  
Consumo de drogas  
Mujeres adolescentes jóvenes con parejas masculinas mayores  
Hombres jóvenes que mantienen relaciones homosexuales

De Shafii T, Burstein G: An overview of sexually transmitted infections among adolescents, *Adolesc Med Clin* 15:207, 2004.

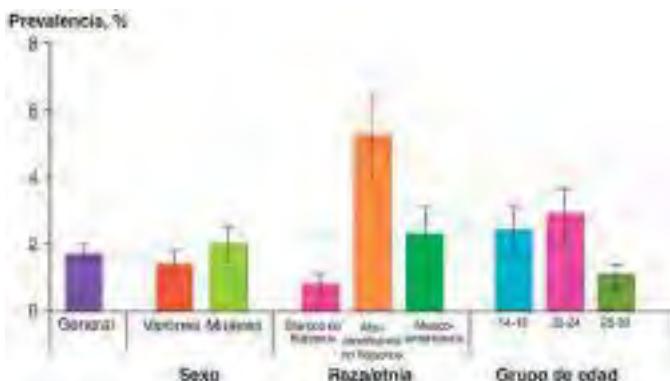


**Fig. 146.1** Proporción de casos notificados de infecciones por clamidias y gonococia por edad, EE.UU., 2015. (Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention: *Reported STD in the United States*. <http://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/docs/STD-Trends-508.pdf>.)

que los menores otorguen el consentimiento para sus propios servicios de salud sexual, muchos adolescentes encuentran múltiples obstáculos para acceder a esta asistencia. Aquellos que son víctimas de agresiones sexuales tal vez no se consideren a sí mismos como «sexualmente activos», dado el contexto de la agresión, y requieren que se les tranquilice y se les brinde protección y una intervención adecuada cuando se descubren estas circunstancias (v. cap. 145).

#### EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de ITS varía con la edad, el sexo y la raza/etnia. A pesar de que los adolescentes y los adultos jóvenes de 15-25 años constituyen el 25% de la población con experiencia sexual de EE.UU., el 50% de la incidencia anual de ITS en EE.UU. afecta a este grupo de edad. Los adolescentes y adultos jóvenes menores de 25 años tienen la mayor prevalencia notificada de **gonorrea** (v. cap. 216) y **clamidiasis** (v. cap. 253); la tasa máxima tanto en mujeres como en varones se produce en el grupo de 15-24 años (fig. 146.1). En 2015, las mujeres de 20-24 años tenían la mayor tasa notificada de infección por clamidias (3.730 por 100.000 habitantes), seguidas por las mujeres de 15-19 años (2.994 por 100.000 habitantes). La tasa notificada de infección por clamidias en 2015 para las mujeres de 15-19 años fue casi 4 veces superior que para los varones de la misma edad. *Chlamydia* es frecuente entre todas las razas y grupos étnicos, aunque las mujeres afroamericanas, las indias nativas de EE.UU. y Alaska y las hispanas se ven afectadas en un grado desproporcionado. En 2015, las mujeres afroamericanas de 20-24 años tenían la tasa más elevada de infección por *Chlamydia* de cualquier grupo (6.783), seguidas por las afroamericanas de 15-19 años (6.340). Los datos de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de 2007-2012 estimaron que la máxima prevalencia de infección por *Chlamydia* en EE.UU. se daba en los afroamericanos (fig. 146.2).



NOTA: los errores de error indican intervalos de confianza del 95%.

**Fig. 146.2** Prevalencia de infección por clamidias entre personas de 14-39 años por sexo, raza/etnia y grupo de edad, National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2012. (Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention: *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2015*. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6338a3.htm>.)

Las tasas comunicadas de otras ITS bacterianas también son elevadas en adolescentes y adultos jóvenes. En 2015, las mujeres de 20-24 años tenían la **tasa de gonorrea** más alta (547 por 100.000 habitantes) y los varones del mismo intervalo de edades registraban la segunda (539 por 100.000 habitantes) en comparación con cualquier otro grupo de edad/sexo (v. cap. 219). Las tasas de gonorrea en varones y mujeres de 15-24 años aumentaron entre 2014 y 2015. Por su parte, las **tasas de sifilis** se incrementaron a un ritmo alarmante, en especial entre varones, en los que se registraron >90% de los casos de sifilis primaria y secundaria. De este conjunto de casos masculinos, el 82% corresponde a **hombres que mantienen relaciones homosexuales (HRH)** cuando el género de la pareja sexual es conocido. Los varones de 20-24 años registran la segunda tasa más alta de sifilis primaria y secundaria en varones de cualquier edad (36/100.000), mientras que la incidencia registrada en varones de 15-19 años (8/100.000) es muy inferior. Las tasas de sifilis primaria y secundaria en mujeres son mucho menores que las masculinas (5/100.000 entre las de 20-24 años y 3/100.000 en las de 15-19 años) (v. cap. 245). Las tasas de **enfermedad inflamatoria pélvica (EIP)** son superiores en mujeres de 15-24 años que en las de edades mayores.

Los adolescentes también registran una importante carga de ITS virales. Los jóvenes estadounidenses están expuestos a riesgo persistente de **infección por VIH** (v. cap. 302). En 2015, entre los jóvenes de 13-24 años de edad se registraron el 22% (8.807) de los nuevos diagnósticos de infección por VIH en EE.UU., correspondiendo la mayoría (81%) a varones gais y bisexuales. De estas nuevas infecciones, el 55% (4.881) se produjeron en afroamericanos, el 22% (1.957) en hispanos/latinos y el 17% (1.506) en blancos. Solo el 10% de los estudiantes de secundaria estadounidenses se habían sometido a pruebas de detección del VIH. Dentro del grupo de estudiantes varones que mantenían relaciones homosexuales solamente el 21% se habían sometido a la prueba alguna vez.

El **virus del papiloma humano (VPH)** es la ITS contraída con más frecuencia en EE.UU. Según la NHANES, la prevalencia de la vacuna contra el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 (**VPH4v**) disminuyó desde la época previa a la vacunación (2003-2006) a la época de vacunación (2009-2012): de un 11,5 a un 4,3%, en mujeres de 14-19 años de edad, y del 18,5 al 12,1%, en las de 20-24 años (v. cap. 293).

La infección por **virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2)** es la ITS viral de mayor prevalencia (v. cap. 279). Los datos de la NHANES indican que en la población de 14-19 años, la seroprevalencia del VHS-2 se ha mantenido baja (<2%, en encuestas realizadas entre 1999 y 2010). Por otra parte, según la NHANES, la seroprevalencia del VHS-1 en jóvenes de 14-19 años disminuyó de manera significativa, del 39% en 1999-2004 al 30% en 2005-2010, indicando una menor presencia de la infección orofacial en ese grupo de edad. Hay estudios que también han determinado que las infecciones genitales por VHS-1 están aumentando entre los adultos jóvenes. Los jóvenes que carecen de anticuerpos contra el VHS-1 en su primera relación sexual son más propensos a contraer una infección genital por VHS-1 y a desarrollar enfermedad sintomática por infección genital primaria por VHS-2. También se ha propuesto como factor contribuyente al incremento de las infecciones genitales por VHS-1 el aumento de las prácticas de sexo oral entre adolescentes y adultos jóvenes.

## PATOGENIA

Durante la pubertad, la elevación de la concentración de estrógenos provoca un engrosamiento y una queratinización del epitelio vaginal; asimismo, aumenta el contenido de glucógeno celular, lo que da lugar a una disminución del pH vaginal. Estos cambios aumentan la resistencia del epitelio vaginal a la penetración por determinados microorganismos (como *Neisseria gonorrhoeae*), al tiempo que aumentan la sensibilidad frente a otros (*Candida albicans* y *Trichomonas*; v. cap. 310). La transformación de las células vaginales deja las células cilíndricas en el ectocervix, creando una zona con dos tipos celulares a este nivel que se denomina unión escamoso-cilíndrica. Este fenómeno se denomina **ectopia** (fig. 146.3). Cuando se produce la maduración, este tejido involuciona. Antes de hacerlo, representa una zona de vulnerabilidad especial a la infección en las adolescentes. La patogenia de la infección en jóvenes adolescentes se apoya en la asociación del comienzo temprano de la actividad sexual con una edad ginecológica precoz con aumento del riesgo de ITS.

## CRIBADO

La detección selectiva y el tratamiento precoces son estrategias destacadas en el **control de las ITS**. Algunas de las más frecuentes en adolescentes, como VPH, VHS, clamidias y gonococia, suelen ser asintomáticas y, si no



**Fig. 146.3** Ectopia cervical. (Del Seattle STD/HIV Prevention Training Center, University of Washington, Claire E. Stevens.)

se detectan, pueden ser transmitidas de forma involuntaria por la persona infectada. Las medidas de **detección selectiva** para las infecciones por clamidias han disminuido los casos de EIP hasta en un 40%. Aunque las organizaciones federales y médicas profesionales recomiendan el cribado de clamidias para las mujeres sexualmente activas de <25 años, según el National Center for Quality Assurance, en 2015, entre las mujeres de 16–20 años sexualmente activas, aproximadamente el 42% de las asciertas a una organización de mantenimiento de la salud (HMO, por sus siglas inglesas) comercial y el 52% de las inscritas a Medicaid se habían sometido a dicho cribado durante el año previo. La falta de comunicación sobre las ITS o sobre los servicios relacionados con ellas en las consultas preventivas anuales de los adolescentes con experiencia sexual hace que se pierdan oportunidades para el cribado o la educación. Todos los adolescentes con actividad sexual deberían recibir unos servicios integrales de salud reproductiva que incluyeran el cribado de ITS (tabla 146.2).

## INFECCIONES Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS COMUNES

Los **síndromes de ITS** suelen caracterizarse por la localización de las manifestaciones (vaginitis) o el tipo de lesión (úlcera genital). Determinados conjuntos de síntomas señalan la posibilidad de una ITS en el diagnóstico diferencial.

### Uretritis

La uretritis es un síndrome de ITS caracterizado por una inflamación de la uretra que suele deberse a una etiología infecciosa. Puede presentarse con secreción uretral, disuria, irritación o picor uretral. La urgencia miccional, la polaquiuria, el eritema del meato uretral y el dolor o escozor uretral son manifestaciones clínicas menos frecuentes. Alrededor del 30–50% de los pacientes son asintomáticos en el momento del diagnóstico, pero pueden presentar signos de secreción. En la exploración, el hallazgo clásico es la presencia de un exudado mucoide o purulento en el meato uretral (fig. 146.4). Si la exploración no muestra la presencia de secreción, es posible exprimir el exudado aplicando una presión suave sobre la uretra desde la base en sentido distal hacia el meato 3–4 veces. Los patógenos más frecuentes son *Chlamydia trachomatis* y *N. gonorrhoeae*. *Mycoplasma genitalium* se ha asociado a casos de uretritis, aunque los datos relativos a la implicación de *Ureaplasma urealyticum* son con casos de uretritis no gonocócica (UNG), pero los datos que respaldan esta asociación no son homogéneos. *Trichomonas vaginalis* puede producir una uretritis no gonocócica (UNG), pero su prevalencia es variable. En algunos casos de uretritis, el VHS-1, el VHS-2 y el virus

**Tabla 146.2** Recomendaciones para el cribado sistemático de laboratorio de las infecciones de transmisión sexual en adolescentes y adultos jóvenes sexualmente activos

#### CHLAMYDIA TRACHOMATIS Y NEISSERIA GONORRHOEAE

- Se recomienda el cribado sistemático para *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* en todas las mujeres sexualmente activas ≤25 años de forma anual
- Está indicado el cribado sistemático de los adolescentes y adultos jóvenes HRH en sitios de contacto con clamidia (uretra, recto) y de gonococia (uretra, recto, faringe) al menos con frecuencia anual, con independencia del uso de preservativo. Un cribado más frecuente (p. ej., a intervalos de 3–6 meses) está indicado para HRH que mantienen relaciones con parejas múltiples o desconocidas o que practican sexo bajo el efecto de drogas ilegales
- Se debe considerar el cribado para *C. trachomatis* en los adolescentes sexualmente activos y en los varones jóvenes con antecedentes de múltiples parejas en contextos con tasas elevadas de prevalencia, como prisiones o correccionales, programas de reinserción laboral, clínicas de ITS, consultas para estudiantes de secundaria o consultas para adolescentes

#### VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

- El cribado del VIH debería comentarse y recomendarse a todos los adolescentes al menos 1 vez a la edad de 16–18 años y al principio de la edad adulta en entornos de atención sanitaria. El riesgo de infección por VIH debe valorarse anualmente para >13 años y ha de recomendarse su evaluación cuando se identifican factores de riesgo

- Debe procederse al cribado de rutina al menos anual de los adolescentes y adultos jóvenes HRH, con independencia de que utilicen o no preservativo en sus relaciones sexuales. Un cribado más frecuente (p. ej., a intervalos de 3–6 meses) está indicado para HRH que mantienen relaciones con parejas múltiples o desconocidas o que practican sexo bajo el efecto de drogas ilegales

#### SÍFILIS

- Se debe ofrecer el cribado de sífilis a todos los adolescentes sexualmente activos que refieran factores de riesgo, incluidos los HRH
- Debe procederse al cribado de rutina al menos anual de los adolescentes y adultos jóvenes HRH, con independencia de que utilicen o no preservativo en sus relaciones sexuales. Un cribado más frecuente (p. ej., a intervalos de 3–6 meses) está indicado para HRH que mantienen relaciones con parejas múltiples o desconocidas o que practican sexo bajo el efecto de drogas ilegales
- Los profesionales sanitarios deben consultar con su departamento sanitario respecto a la prevalencia local de sífilis y los factores de riesgo relacionados que se asocian con la adquisición de esta enfermedad

#### VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

- Se debe realizar el cribado de los adolescentes para el virus de la hepatitis C que refieran factores de riesgo, como consumo de drogas por vía intravenosa, HRH, recepción de hemoderivados o de donación de órganos antes de 1992, recepción de concentrados de factores de la coagulación antes de 1987 o hemodiálisis crónica
- Dada la alta prevalencia del VHC en jóvenes consumidores de drogas por inyección, ha de considerarse seriamente su cribado



**Fig. 146.4** Secreción uretral gonocócica. (Del Seattle STD/HIV Prevention Training Center, University of Washington, Connie Celum y Walter Stamm.)

de Epstein-Barr (VEB) pueden actuar como patógenos. Existen pruebas diagnósticas sensibles para detectar *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* en el estudio de la uretritis. Se sospechará de otros patógenos cuando la UNG no responda al tratamiento, aunque no se dispone de pruebas diagnósticas para su detección en varones. Las causas no infecciosas de uretritis consisten en traumatismos uretrales o cuerpos extraños. A diferencia de lo que ocurre en las mujeres, las infecciones del tracto urinario (ITU) son infrecuentes en los varones que carecen de antecedentes médicos genitourinarios. En el varón adolescente sexualmente activo típico, la disuria y el exudado uretral sugieren la presencia de una ITS hasta que se demuestre lo contrario.

### Epididimitis

La inflamación del epidídimo en los varones adolescentes se suele asociar a una ITS, sobre todo *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae*. El diagnóstico de epididimitis se sospecha ante una tumefacción escrotal unilateral con dolor, a menudo acompañada de hidrocele y tumefacción palpable del epidídimo, junto con antecedentes de secreción uretral. Los varones que practican el coito anal de forma activa también se encuentran expuestos a la infección por *Escherichia coli*. La **torsión testicular**, una urgencia quirúrgica que suele presentarse con dolor testicular intenso de inicio agudo, debe plantearse en el diagnóstico diferencial (v. cap. 560). La evaluación de la epididimitis debe incluir la obtención de muestras de inflamación uretral en la exploración física, la tinción de Gram de las secreciones uretrales, la determinación de esterasa leucocitaria en orina o el estudio microscópico de la orina. También está indicada la realización de la **prueba de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN)** para *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*.

### Vaginitis

La vaginitis es una infección superficial de la mucosa vaginal y suele causar secreción vaginal, asociada o no a afectación vulvar (v. cap. 564). La **vaginosis bacteriana**, la **candidiasis vulvovaginal** y la **tricomoniasis** son las infecciones más frecuentes asociadas con secreción vaginal. En la vaginosis bacteriana, la flora vaginal normal de especies de *Lactobacillus* productoras de peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) se sustituye por un sobrecrecimiento de microorganismos anaerobios, así como *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma* y *Mycoplasma*. Aunque la vaginosis bacteriana no se clasifica como ITS, la actividad sexual se asocia con una mayor frecuencia de vaginosis. La candidiasis vulvovaginal, causada generalmente por *C. albicans*, puede provocar prurito vulvar, dolor, hinchazón, eritema y disuria. Los hallazgos en la exploración vaginal consisten en edema vulvar, fisuras, excoriaciones o una secreción vaginal espesa similar a la cuajada. La tricomoniasis se debe al protozozo *T. vaginalis*. Las mujeres infectadas pueden presentar síntomas caracterizados por un exudado vaginal difuso y fétido, de color amarillo-verdoso, con irritación vulvar, o pueden ser diagnosticadas por cribado



**Fig. 146.5** Prueba de la torunda positiva para secreción mucopurulenta cervical. (Del Seattle STD/HIV Prevention Training Center, University of Washington, Claire E. Stevens y Ronald E. Roddy. <http://www2a.cdc.gov/stdtraining/ready-to-use/pid.htm>.)



**Fig. 146.6** Inflamación del cuello uterino por una cervicitis gonocócica. (De los Centers for Disease Control and Prevention: STD clinical slides. <http://www.cdc.gov/std/training/clinicalsldes/slides-dl.htm>.)

en casos asintomáticos. La cervicitis puede causar a veces una secreción vaginal. Se recomienda la confirmación de laboratorio, porque las manifestaciones clínicas pueden variar y las pacientes pueden estar infectadas con  $\geq 1$  patógeno.

### Cervicitis

El proceso inflamatorio de la cervicitis afecta a las estructuras más profundas de la mucosa del cuello uterino. Puede cursar con secreción vaginal, aunque con frecuencia es asintomática. También es frecuente la presentación en forma de hemorragias irregulares o poscoitales. Existen dos signos diagnósticos principales característicos de la cervicitis: 1) un exudado endocervical purulento o mucopurulento visible en el canal endocervical o en una muestra obtenida de esa zona mediante una torunda (signo de la torunda, **fig. 146.5**), que da lugar a la llamada **cervicitis mucopurulenta** o simplemente cervicitis; y 2) una hemorragia endocervical mantenida que se induce con facilidad al pasar suavemente una torunda de algodón a través del orificio cervical, lo que indica una friabilidad marcada. Hay que distinguir las anomalías cervicales asociadas a la cervicitis de la ectopia cervical en adolescentes jóvenes para evitar el sobrediagnóstico de inflamación (**fig. 146.6**; v. **fig. 146.3**). Los patógenos que con más frecuencia originan cervicitis son *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*, aunque en la mayoría de los casos no se identifica ningún patógeno. El VHS es un patógeno menos habitual y causa lesiones ulcerosas y necróticas del cuello uterino.

### Enfermedad inflamatoria pélvica

El diagnóstico de EIP engloba un espectro de trastornos inflamatorios del aparato genital superior femenino, como **endometritis**, **salpingitis**, **abs-**

**cesos tuboováricos y peritonitis pélvica**, que suelen aparecer combinados en lugar de como entidades separadas. Los patógenos predominantes en las adolescentes jóvenes son *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* (v. caps. 219 y 253), aunque la EIP debe considerarse una enfermedad con una etiología múltiple, incluidos patógenos como anaerobios, *G. vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, bacilos entéricos gramnegativos y *Streptococcus agalactiae*. Además, la EIP se puede asociar a citomegalovirus, *Mycoplasma hominis*, *U. urealyticum* y *M. genitalium*. La EIP (absceso tuboovárico) rara vez se ha notificado en vírgenes, suele ser causada por *E. coli* y, en algunas pacientes, se asocia a obesidad y acumulación de orina en la vagina.

La EIP es difícil de diagnosticar debido a la amplia variabilidad de síntomas y signos. Muchas mujeres con EIP tienen síntomas sutiles o leves que hacen que muchos casos no se detecten. Los profesionales sanitarios deberían considerar la posibilidad de una EIP en mujeres jóvenes sexualmente activas que presenten secreción vaginal o dolor abdominal.

El diagnóstico clínico de EIP se basa en la presencia de al menos uno de los criterios mínimos (dolor a la movilización del cuello uterino, dolor uterino o dolor anexial) para aumentar la sensibilidad diagnóstica y reducir la probabilidad de pasar por alto o diferir el diagnóstico. El profesional sanitario también tendrá en cuenta que la población adolescente es en la que con mayor frecuencia se diagnostica EIP, por lo que se insta a pautar un tratamiento empírico ante un diagnóstico de sospecha. Además, la mayoría de las mujeres con EIP tienen una secreción cervical mucopurulenta o presencia de leucocitos en el estudio microscópico de una preparación salina del líquido vaginal. Si el exudado cervical tiene un aspecto normal y no se observan leucocitos en la preparación en fresco del líquido vaginal, el diagnóstico de EIP es improbable y deberían analizarse causas alternativas del dolor. La endometritis detectada en la biopsia o la ecografía transvaginal, el engrosamiento de las trompas llenas de líquido en la resonancia magnética (RM), la hiperemia de las trompas en la eco-Doppler y la evidencia de EIP en la laparoscopia son criterios específicos de EIP, aunque no siempre son prácticos.

### Síndromes de úlceras genitales

Las infecciones asociadas con estos síndromes se caracterizan por la existencia de una **lesión ulcerosa** en una zona de mucosa expuesta al contacto sexual. Estas lesiones son más frecuentes en el pene y la vulva, aunque también pueden afectar a las mucosas oral o rectal, según sean las prácticas sexuales del paciente. Los microorganismos más habituales en los síndromes de úlceras genitales son VHS y *Treponema pallidum* (sífilis).

El **herpes genital** es la ITS ulcerativa más frecuente en los adolescentes. Se trata de una infección viral de por vida. Se han identificado dos tipos de VHS transmitidos por vía sexual, VHS-1 y VHS-2. La mayoría de los casos de herpes genital recidivante se deben al VHS-2, aunque cada vez existe una mayor proporción de herpes anogenital por VHS-1 en mujeres jóvenes y

en HRH. La mayor parte de las personas infectadas por VHS-2 no conocen su diagnóstico porque tienen unas infecciones leves o asintomáticas, pero continúan excretando el virus de forma intermitente en el tracto genital. Por tanto, la mayoría de las infecciones por herpes genital son transmitidas por personas asintomáticas que ignoran su infección.

Aunque la lesión herpética inicial es una vesícula, cuando el paciente acude a consulta la vesícula se suele haber roto de forma espontánea y deja una úlcera superficial y dolorosa (fig. 146.7 A); las recidivas son por lo general menos intensas y dolorosas (fig. 146.7B). Hasta el 50% de los episodios de primo-infección genital por herpes se deben al VHS-1, pero las recidivas y la excreción subclínica son mucho más frecuentes por la infección genital debida al VHS-2.

La sífilis es una causa de estas úlceras menos frecuente en adolescentes que en adultos. El **linfogranuloma venéreo** por las serovariiedades L1-L3 de *C. trachomatis* es una infección rara, aunque en HRH se observan brotes. En estos casos, la principal manifestación suele ser proctitis o proctocolitis. El VIH está presente con frecuencia en los varones afectados. Otras infecciones poco habituales en EE.UU. y otros países industrializados que producen úlceras genitales, anales o perianales son el chancreoide y la donovanosis.

En la **tabla 146.3** se presentan las características clínicas que permiten distinguir las lesiones de las infecciones más frecuentes asociadas con úlceras genitales, además de los datos de laboratorio necesarios para diagnosticar adecuadamente el patógeno responsable. El diagnóstico diferencial comprende la enfermedad de Behcet (v. cap. 186), la enfermedad de Crohn (v. cap. 362), las úlceras aftosas y las **úlceras genitales agudas** debidas al citomegalovirus (v. cap. 282) o al virus de Epstein-Barr (v. cap. 281). Las úlceras genitales agudas suelen aparecer tras una gripe o una enfermedad seudomononucleósica en una mujer inmunocompetente y no se relacionan con la actividad sexual. Las lesiones tienen 0,5-2,5 cm de tamaño, son bilaterales, simétricas, múltiples, dolorosas y necróticas, y se asocian a linfadenopatía inguinal. Esta primo-infección también se asocia con fiebre y malestar. El diagnóstico puede requerir determinar los títulos de virus de Epstein-Barr o la realización de una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El tratamiento es de soporte e incluye analgesia.

### Lesiones genitales y ectoparásitos

En este grupo de síndromes se incluyen lesiones que se presentan como crecimientos exofíticos sobre la superficie epitelial y otras lesiones epidérmicas localizadas. El VPH puede causar verrugas genitales y anomalías cervicales genitales que desembocuen en un cáncer (v. cap. 293). Los tipos **genitales del VPH** se clasifican según su asociación con el cáncer del cuello uterino. Las infecciones con los tipos de riesgo bajo, como los **VPH tipos 6 y 11**, pueden causar cambios benignos o de bajo grado en las células del cuello uterino, verrugas genitales y papilomatosis respiratoria recidivante. Los tipos



**Fig. 146.7** A, Infección inicial por herpes con numerosas erosiones de contornos policíclicos rodeadas por un halo eritematoso y asociadas a dolor intenso. B, Erosiones rodeadas por un halo eritematoso. Los signos y síntomas clínicos de las recidivas suelen ser menos intensos que los de la infección inicial. (De Martín JM, Villalón G, Jordá E. Update on treatment of genital herpes. Actas Dermosifiliogr 100:22-32, 2009. Figs 1 y 2.)

**Tabla 146.3** Signos, síntomas y diagnósticos de sospecha y definitivos de las úlceras genitales

SIGNOS/SÍNTOMAS	VIRUS DEL HERPES SIMPLE	SÍFILIS (PRIMARIA)	CHANCROIDE
Úlceras	Las vesículas se rompen y dan lugar a úlceras	Úlcera de límites bien definidos e indurados y base limpia (chancro)	Bordes no indurados y mal delimitados y base purulenta
Dolor	Doloroso	Indoloro*	Doloroso
Número de lesiones	Suelen ser múltiples	Suele ser solitaria	Múltiples
Linfadenopatías inguinales	Las primoinfecciones pueden cursar con síntomas constitucionales y adenopatías	Suelen ser leves y poco dolorosas	Adenopatías unilaterales o bilaterales dolorosas en >50% Formación de bubones inguinales, que se pueden romper
Sospecha clínica	Lesiones típicas; análisis serológicos positivos específicos para VHS-2	Sífilis precoz: chancro típico más una prueba no treponémica reactiva (RPR, VDRL) sin antecedentes de sífilis o incremento de 4 veces de los resultados de las pruebas no treponémicas cuantitativas en pacientes con antecedentes de sífilis; EIA treponémico positivo con prueba no treponémica reactiva (RPR, VDRL) y ausencia de antecedentes de tratamiento para sífilis	Exclusión de otras causas de úlceras en presencia de a) úlceras típicas y adenopatías; b) tinción de Gram típica y antecedentes de contacto con personas de alto riesgo (prostitutas) o residencia en áreas endémicas
Diagnóstico definitivo	Detección del VHS en cultivo o con PCR en el raspado de la úlcera o la aspiración del contenido de las vesículas	Identificación de <i>Treponema pallidum</i> , en el aspirado de un chancre o ganglio, con microscopía de campo oscuro	Detección de <i>Haemophilus ducreyi</i> en cultivo

\*Las úlceras sifilíticas primarias pueden cursar con dolor si se coinfectan por bacterias o por alguno de los microorganismos responsables de úlceras genitales.

EIA, enzimoinmunoanálisis; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RPR, reagina plasmática rápida; VDRL, Venereal Disease Research Laboratories; VHS, virus del herpes simple

Datos de los Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, MMWR 64(RR-3), 2015. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm>.

de **VPH de riesgo** alto pueden causar cánceres cervicales, anales, vulvares, vaginales y de la cabeza y el cuello. Los tipos de **VPH de riesgo alto 16 y 18** se detectan en alrededor del 70% de los cánceres cervicales, y la infección persistente aumenta el riesgo de cáncer cervical. El **molluscum contagiosum** y el **condiloma plano** asociados con la sífilis secundaria completan la clasificación de los síndromes de lesión genital. Como resultado del contacto físico íntimo durante las relaciones sexuales, se pueden producir infestaciones por ectoparásitos frecuentes de la zona pública como **pediculosis púbica** o lesiones papulosas de la sarna (v. cap. 688).

### Enfermedad por VIH y hepatitis B

El VIH y el virus de la hepatitis B (VHB) cursan como infecciones asintomáticas e inesperadas en la mayoría de los adolescentes infectados. La elevada cobertura de vacunación entre niños y adolescentes ha reducido de forma sustancial la incidencia de la infección aguda por VHB entre los adolescentes nacidos en EE.UU. El diagnóstico se suele sospechar a partir de los factores de riesgo identificados en la anamnesis o en el cribado rutinario durante la asistencia prenatal, lo que lleva a solicitar las pruebas de laboratorio adecuadas, más que a partir de las manifestaciones clínicas en este grupo de edad (v. caps. 302 y 385).

### DIAGNÓSTICO

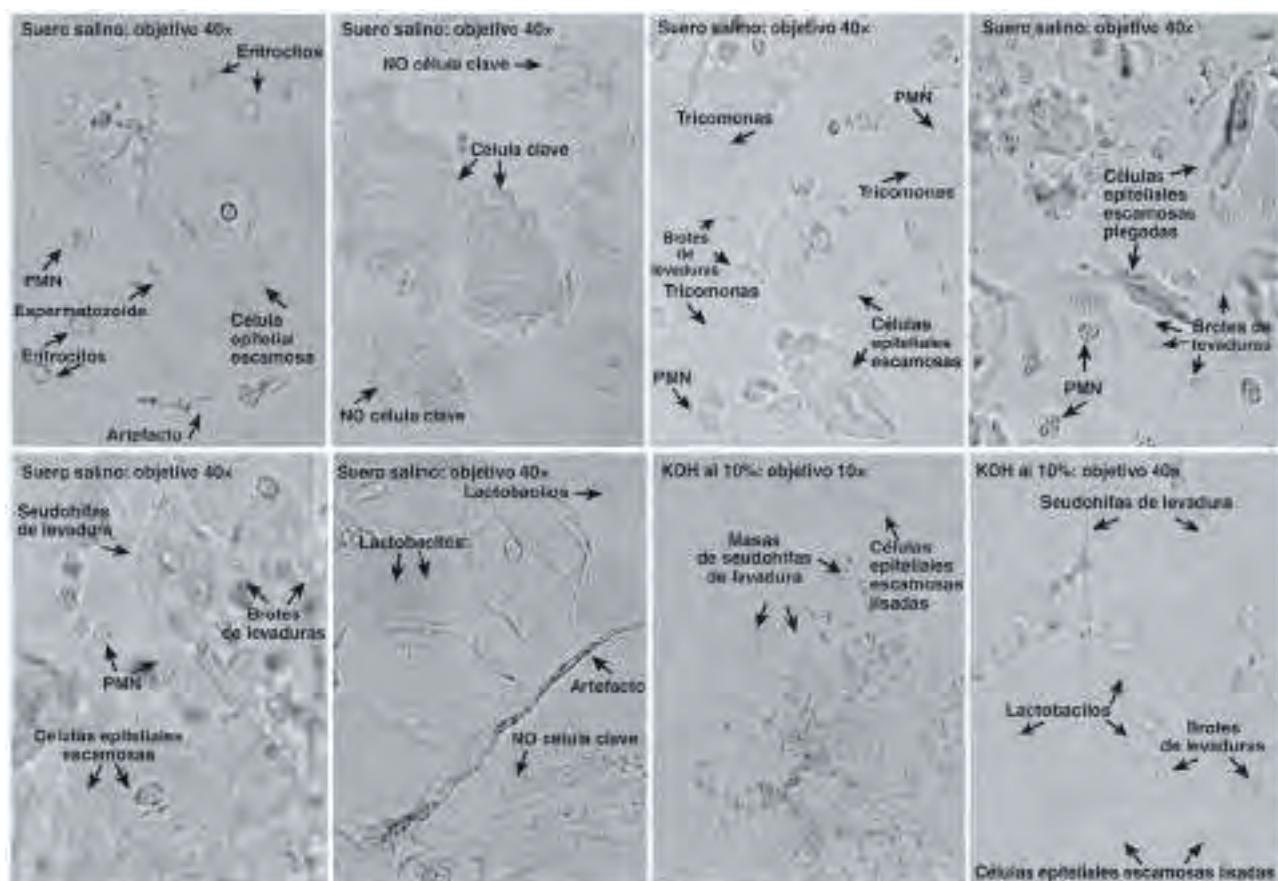
La mayoría de los adolescentes infectados con patógenos virales y bacterianos de ITS no suelen referir síntomas sugestivos de la infección. Gracias al uso de PAAN altamente sensibles y no invasivas para detectar la infección por clamidias y gonococia, los profesionales están comprobando que la mayoría de las infecciones genitales en las mujeres y en muchos varones son asintomáticas. Es fundamental realizar una anamnesis sexual minuciosa para identificar a los adolescentes en quienes se debería realizar un cribado de ITS y para identificar a los que requieran una evaluación diagnóstica con pruebas de laboratorio en busca de un síndrome de ITS.

Cuando se realiza la anamnesis sobre la salud sexual, la charla debería ser adecuada para el nivel de desarrollo del paciente. Además de las preguntas sobre la secreción vaginal o uretral, las lesiones genitales y el dolor abdominal bajo en las mujeres, hay que preguntar por los tratamientos previos de cualquier síntoma de ITS, incluido el autotratamiento con fármacos sin receta. La **dispareunia** es un síntoma constante en las adolescentes con EIP. Los profesionales también deben preguntar por las relaciones sexuales orales u anales para determinar los sitios de recogida de muestras.

La **uretritis** debería documentarse de forma objetiva por la evidencia de inflamación o de una etiología infecciosa. Los síntomas del paciente sin evidencias clínicas o de laboratorio objetivas no cumplen los criterios diagnósticos. La inflamación puede documentarse mediante a) la observación de secreción uretral mucopurulenta, b) ≥ 2 leucocitos por campo de gran aumento en el estudio microscópico de una tinción de Gram de las secreciones uretrales, c) ≥ 10 leucocitos por campo de gran aumento en el estudio microscópico de una muestra de orina de la primera micción o d) prueba de esterase leucocitaria en una muestra de orina de la primera micción positiva. Los estudios de laboratorio son fundamentales para identificar los patógenos implicados y así determinar el tratamiento y la necesidad de informar a la pareja sexual y controlar la enfermedad. Se recomienda realizar la PAAN para *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* en una muestra de orina. La presencia de diplococos intracelulares gramnegativos en una muestra uretral masculina confirma el diagnóstico de uretritis gonocócica.

Un componente esencial de la evaluación diagnóstica de la secreción vaginal, cervical o uretral es la PAAN para clamidias y gonococia. Estas son las pruebas más sensibles para clamidias y gonococia de las que se dispone y se pueden usar en muestras de orina, uretra, vagina y cuello uterino. Muchas de las PAAN para clamidias están aprobadas por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para estudiar muestras vaginales obtenidas por la propia paciente en el centro sanitario y muestras de citología en medio líquido. Se considera que las mejores muestras para estudio son las obtenidas mediante una torunda vaginal en las mujeres y la orina de la primera micción en los varones. La orina en las mujeres sigue siendo una muestra aceptable para las PAAN de clamidias y gonococia, pero tiene un rendimiento ligeramente menor que las muestras cervicales o vaginales obtenidas con torunda. La orina es la muestra de elección para detectar infecciones uretrales en varones. Las PAAN para gonococia y clamidias tienen un buen rendimiento con las muestras rectales y orofaríngeas, y se pueden remitir a los laboratorios clínicos que hayan completado los estudios de verificación adecuados para obtener la aprobación CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments), lo que incluye a la mayoría de los laboratorios clínicos.

En la evaluación de las adolescentes con vaginitis se deben realizar diversos análisis de laboratorio. Tradicionalmente, la causa de los síntomas vaginales se determinaba por el pH y el estudio microscópico de la secreción. Sin embargo, en la actualidad se dispone de pruebas que no precisan la aprobación CLIA, que se pueden aplicar en la consulta para



**Fig. 146.8** Hallazgos microscópicos normales y anormales frecuentes durante la exploración del flujo vaginal. KOH, solución de hidróxido potásico; PMN, leucocitos polimorfonucleares. (De Adolescent medicine: state of the art reviews, vol 14, no 2, Philadelphia, 2003, Hanley & Belfus, pp 350-351.)

estudiar las vaginitis. El pH se puede medir con una tira y su elevación (es decir,  $>4,5$ ) es frecuente en la vaginosis bacteriana o la tricomoniasis. Dado que la prueba de pH no es altamente específica, la secreción debe someterse a un ulterior análisis. En el estudio microscópico se puede preparar una extensión en un porta con una dilución de la secreción en 1-2 gotas de suero salino fisiológico al 0,9% y otra con una dilución en hidróxido potásico (KOH) al 10%. El estudio de la muestra en suero salino al microscopio puede mostrar *T. vaginalis* móviles o muertos, o *células clave* (células epiteliales con los bordes ocultos por pequeñas bacterias), que son típicas de la **vaginosis bacteriana**. La presencia de leucocitos sin evidencia de tricomonas o de levaduras suele sugerir una cervicitis. La levadura o las seudohifas del género **Candida** se identifican con más facilidad en la muestra con KOH (fig. 146.8). La sensibilidad de la microscopía es de alrededor del 50% y requiere la evaluación inmediata del portaobjetos para lograr unos resultados óptimos. Por tanto, la ausencia de hallazgos no descarta la posibilidad de una infección. Entre las pruebas con mayor sensibilidad que se pueden utilizar en la consulta se encuentran la prueba rápida para tricomonas OSOM (Sekisui), que funciona con tecnología inmunocromatográfica de tira reactiva con flujo capilar, con una sensibilidad notificada del 83%. La prueba OSOM BVBLUE (Sekisui), que detecta en el líquido vaginal un aumento de la actividad de la sialidasa, una enzima producida por bacterias patógenas asociadas a la vaginosis bacteriana, como *Gardnerella*, *Bacteroides*, *Prevotella* y *Mobiluncus*, tiene una sensibilidad del 90%. Ninguna de estas dos pruebas requiere la aprobación CLIA y los resultados se obtienen en 10 min.

También existen pruebas para el diagnóstico de la vaginitis que deben realizarse en el laboratorio. La prueba Affirm VPIII, de complejidad moderada, utiliza una sonda de ácidos nucleicos, evalúa la presencia de *T. vaginalis*, *G. vaginalis* y *C. albicans*, tiene una sensibilidad del 63% y una especificidad  $>99,9\%$ , y sus resultados están disponibles en 45 min. Algunas PAAN para gonorroea y clamidias también ofrecen la posibilidad de diagnosticar *T. vaginalis* en la misma muestra obtenida para detectar *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*; se consideran la prueba de referencia para el diagnóstico de la infección por tricomonas.

Los signos objetivos de inflamación vulvar en ausencia de patógenos vaginales, junto con una mínima cantidad de secreción, sugieren la posibilidad

Tabla 146.4 Secreción vaginal patológica	
SECRECIÓN INFECCIOSA	OTRAS CAUSAS DE SECRECIÓN
CAUSAS FRECUENTES	CAUSAS FRECUENTES
<i>Microorganismos</i> <i>Candida albicans</i> <i>Trichomonas vaginalis</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Enfermedades</i> Vaginosis bacteriana Enfermedad inflamatoria pélvica aguda Infección pélvica postoperatoria Sepsis después de aborto Sepsis puerperal	Tampón o preservativo retenido Irritación química Respuestas alérgicas Erosión cervical Pólipo endocervical Dispositivo intrauterino Cambios atróficos
CAUSAS MENOS FRECUENTES	CAUSAS MENOS FRECUENTES
<i>Ureaplasma urealyticum</i> Sífilis <i>Escherichia coli</i>	Traumatismo físico Tejido de granulación en la cúpula vaginal Fístula vesicovaginal Fístula rectovaginal Neoplasia Cervicitis

De Mitchell H: Vaginal discharge—causes, diagnosis, and treatment, BMJ 328:1306-1308, 2004.

de una irritación mecánica, química, alérgica o de otro tipo no infeccioso de la vulva (tabla 146.4).

El **diagnóstico definitivo de EIP** es difícil basándose solo en los hallazgos clínicos. El diagnóstico clínico es impreciso y ningún hallazgo de la anamnesis, la exploración o las pruebas de laboratorio por separado es lo bastante

**Tabla 146.5** Evaluación de la enfermedad inflamatoria pélvica

**CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LOS CDC, 2015**

**Criterios mínimos**

- Dolor a la movilización del cuello uterino
  -
- Dolor uterino
  -
- Dolor anexial

**Criterios adicionales para aumentar la especificidad de los criterios mínimos**

- Temperatura oral  $>38,3^{\circ}\text{C}$
- Secreción cervical o vaginal mucopurulenta anormal\*
- Presencia de abundantes leucocitos en la microscopia en suero salino de las secreciones vaginales\*
- Aumento de la VSG o de la proteína C reactiva
- Documentación de las pruebas de laboratorio de infección cervical por *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis*

**Criterios más específicos para aumentar la especificidad de los criterios mínimos**

- Presencia en la ecografía transvaginal o la RM de trompas engrosadas llenas de líquido con o sin líquido libre en la pelvis, o complejo tuboovárico, o eco-Doppler sugestiva de infección pélvica (p. ej., hiperemia tubárica)
- Biopsia endometrial con evidencia histopatológica de endometritis
- Anomalías laparoscópicas compatibles con EIP

**Diagnóstico diferencial (lista parcial)**

- Gastrointestinal: apendicitis, estreñimiento, diverticulitis, gastroenteritis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable
- Ginecológico: quiste ovárico (intacto, roto o torsionado), endometriosis, dismenorrea, embarazo ectópico, dolor intermenstrual, rotura de folículo, aborto séptico o amenaza de aborto, absceso tuboovárico
- Tracto urinario: cistitis, pielonefritis, uretritis, nefrolitiasis

\*Si la secreción cervical tiene un aspecto normal y no se observan leucocitos en la preparación en fresco del exudado vaginal, el diagnóstico de EIP es improbable y deben investigarse causas alternativas del dolor.

VSG, velocidad de sedimentación globular.

Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention (CDC): <https://www.cdc.gov/std/tg2015/screening-recommendations.htm>.

sensible y específico para el diagnóstico de EIP aguda. Los criterios clínicos tienen un valor predictivo positivo de tan solo el 65-90% en comparación con la laparoscopia. Aunque los profesionales sanitarios deberían tener un umbral bajo de sospecha para el diagnóstico de EIP, se pueden tener en cuenta otros criterios adicionales para aumentar la especificidad del diagnóstico, como la ecografía transvaginal (tabla 146.5).

El aislamiento en cultivo celular y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son las pruebas de elección para detectar el VHS. La sensibilidad del cultivo del virus es baja, y la excreción intermitente produce falsos negativos. Las PAAN, como la PCR para detectar el ADN del VHS, son más sensibles y cada vez son más fáciles de obtener para diagnosticar el VHS genital. La prueba de Tzanck carece de sensibilidad y especificidad, y no debe considerarse fiable.

Los análisis serológicos para el VHS específicos de cada tipo se basan en unas glucoproteínas específicas del VHS: G2 para el VHS-2 y G1 para el VHS-1. Se dispone de ambas pruebas tanto para remitirlas a un laboratorio como para realizarlas al lado del paciente. Debido a que casi todas las infecciones por VHS-2 se adquieren por vía sexual, la presencia de anticuerpos contra el VHS-2 específicos de tipo implica una infección anogenital. La presencia de anticuerpos contra el VHS-1 de forma aislada es más difícil de interpretar debido a la frecuencia de la infección oral por VHS adquirida durante la infancia. Los análisis serológicos del VHS específicos de tipo podrían ser útiles en las siguientes situaciones: 1) síntomas genitales recidivantes o atípicos con cultivos de VHS negativos, 2) diagnóstico clínico de herpes genital sin confirmación de laboratorio y 3) paciente cuya pareja sufre herpes genital, sobre todo si se está planteando la administración de un tratamiento antiviral supresor para evitar el contagio.

Para el diagnóstico de la sífilis se recomiendan las pruebas no treponémicas, como la reagina plasmática rápida (RPR) o la Venereal Disease Research Laboratories (VDRL), y las treponémicas, como las pruebas de absorción

del anticuerpo treponémico fluorescente, la prueba de aglutinación pasiva de partículas de *T. pallidum* (TPPA) o distintos enzimoinmunoanálisis y pruebas de quimioluminiscencia (EIA/CIA). No obstante, muchos laboratorios clínicos han adoptado una secuencia inversa de cribado: primero se realiza una prueba treponémica EIA/CIA y después el análisis del suero reactivo mediante una prueba no treponémica (p. ej., RPR). Una prueba treponémica EIA o CIA positiva puede identificar los casos de *sífilis tratados previamente, los no tratados o los tratados de forma incompleta*. Pueden producirse falsos positivos, sobre todo en poblaciones con baja prevalencia de sífilis. En los pacientes con una prueba de cribado treponémico positiva debería realizarse una prueba estándar no treponémica con titulación (RPR o VDRL), para guiar las decisiones terapéuticas. Si los resultados de una prueba EIA/CIA y de la prueba RPR/VDRL se contradicen, el laboratorio tendrá que realizar una prueba treponémica diferente para confirmar los resultados de la primera prueba. Se considera que los pacientes que tengan unos resultados de EIA/CIA y RPR/VDRL contradictorios cuyo suero sea reactivo a la prueba TPPA han padecido sífilis en el pasado o la padecen en el momento actual; si el suero no reacciona al TPPA, es poco probable la presencia de sífilis (fig. 146.9).

Las pruebas rápidas de VIH, con disponibilidad de los resultados en 10-20 minutos, pueden ser útiles cuando es poco probable que los adolescentes vuelvan a recoger los resultados. Se dispone de pruebas para realizar al lado del paciente y que cumplen la CLIA que pueden realizarse con una muestra de sangre obtenida por punción de un dedo o con saliva. Los estudios clínicos han demostrado que el rendimiento de la prueba rápida para el VIH es comparable al de los EIA. Debido a que los resultados de algunas pruebas reactivas pueden ser falsos positivos, todos deben confirmarse.

## TRATAMIENTO

Véase la parte XVI para consultar los capítulos sobre el tratamiento de los microorganismos específicos y las tablas de la 146.6 a la 146.8. Las pautas terapéuticas que emplean productos sin receta para la vaginitis candidásica y la pediculosis reducen las barreras económicas y de acceso para lograr un tratamiento rápido en los adolescentes, aunque los riesgos potenciales de que el autotratamiento sea inadecuado y de que surjan complicaciones por no tratar infecciones más graves han de considerarse antes de utilizar esta estrategia. Otras responsabilidades del médico consisten en minimizar la falta de cumplimiento terapéutico, informar y tratar a las parejas sexuales, ocuparse de los aspectos preventivos y de anticoncepción, ofrecer las vacunas disponibles para prevenir las ITS y hacer todo lo posible para preservar la fertilidad.

Se recomienda repetir las pruebas 3 meses después del tratamiento tanto en los varones como en las mujeres infectados por clamidias y gonococia, independientemente de si piensan que sus parejas sexuales han sido o no tratadas y de cuándo vuelvan a solicitar asistencia médica en los 12 meses siguientes al tratamiento inicial. Cuando se diagnostica una infección, se recomienda evaluar a la pareja, realizarle pruebas y aplicar tratamiento para los contactos sexuales mantenidos en los 60 días posteriores a los síntomas o al diagnóstico, o a la última pareja si el contacto se produjo hace más de 60 días, incluso aunque dicha pareja esté asintomática. Se aconseja la abstinenza durante al menos 7 días después del tratamiento del paciente y de la pareja. Debería realizarse una prueba de embarazo en todas las mujeres con sospecha de EIP, porque el resultado de esta prueba afectará al tratamiento. Se recomienda también repetir las pruebas 3 meses después del tratamiento en caso de infección por *Trichomonas*.

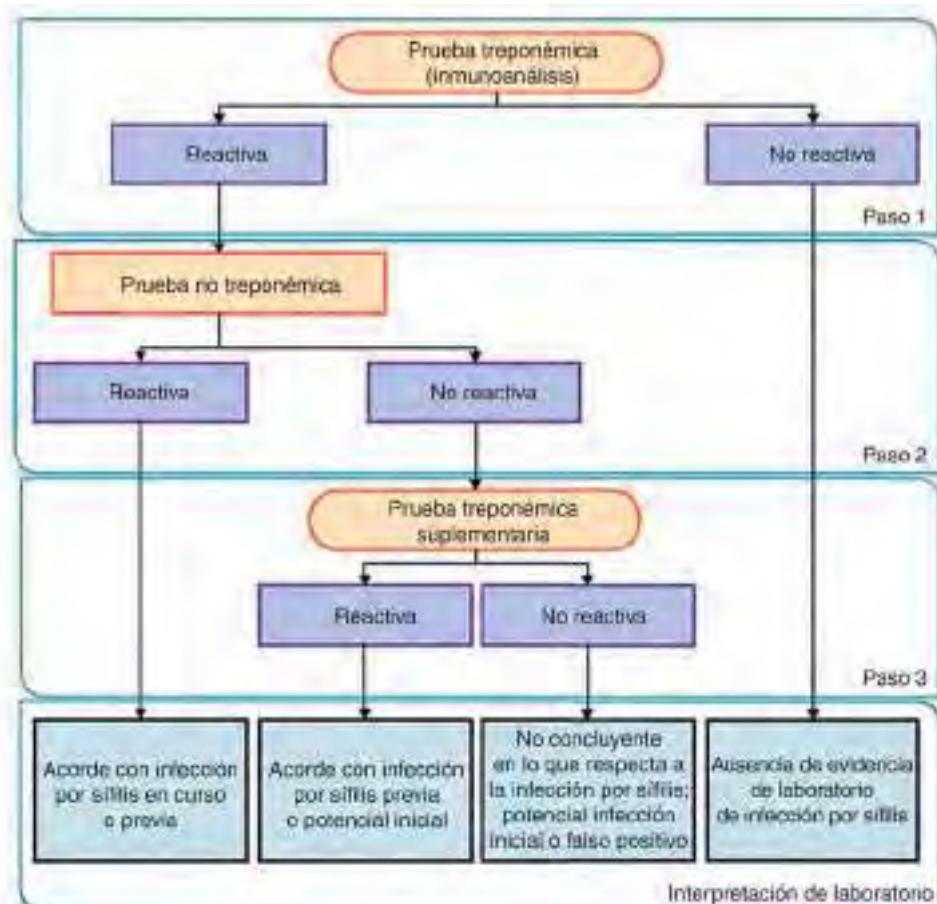
El diagnóstico y el tratamiento se desarrollan a menudo en el contexto de una relación **confidencial** entre el médico y el paciente. Por tanto, la necesidad de notificar ciertas ITS a las autoridades sanitarias debería aclararse al principio. Los departamentos sanitarios están exentos de cumplir la Ley de portabilidad y responsabilidad del seguro médico (HIPAA) y no violarán la confidencialidad. El papel del departamento sanitario es asegurar que se han llevado a cabo el tratamiento y la búsqueda de casos y que se ha notificado a las parejas sexuales su exposición a una ITS. El **tratamiento acelerado de la pareja (TAP)**, es decir, la práctica clínica de tratar a las parejas sexuales de pacientes con clamidiasis o gonococia proporcionando a los pacientes recetas o medicación para que su pareja comience el tratamiento sin que el profesional sanitario la examine previamente, es una estrategia para reducir aún más el contagio de la infección. En ensayos clínicos aleatorizados, el TAP ha reducido las tasas de infecciones persistentes o recidivantes por gonococia y clamidias. Las reacciones adversas graves son infrecuentes con las pautas terapéuticas para ambas infecciones, como doxiciclina, azitromicina y cefixima. Los efectos secundarios digestivos transitorios son más frecuentes, pero pocas veces causan una morbilidad grave. La mayoría de los estados autorizan expresamente el TAP o pueden permitir su práctica. Se dispone de recursos para obtener información sobre el TAP y las leyes estatales en la página web de los Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/std/upt/>).

## PREVENCIÓN

Los profesionales sanitarios deberían integrar la **educación sobre la sexualidad** en la práctica clínica pediátrica desde la primera infancia hasta la adolescencia. Deberían asesorar a los adolescentes sobre las conductas sexuales asociadas con el riesgo de adquisición de ITS y educarlos utilizando estrategias preventivas basadas en la evidencia, que incluyan charlas sobre la abstinencia y otros métodos de reducción del riesgo, como el uso constante y correcto del preservativo. La Preventive Services Task Force estadounidense recomienda un **asesoramiento conductual** intensivo para prevenir las ITS

en todos los adolescentes sexualmente activos. La vacuna frente al VPH (Gardasil 9) se recomienda de forma sistemática para niños y niñas de 11 y 12 años como vacunación de rutina. La vacunación de actualización se recomienda para las mujeres de 13-26 años y para varones de 13-21 años que no han recibido o completado la serie vacunal; también se pueden vacunar los varones de 22-26 años.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*



\*La prueba treponémica suplementaria debe utilizar una plataforma y/o antígeno único, diferente de la primera prueba treponémica.

**Fig. 146.9** Algoritmo recomendado por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) para el cribado de la sífilis por secuencia inversa: cribado con pruebas treponémicas seguido de confirmación con pruebas no treponémicas. (De Association of Public Health Laboratories: Suggested reporting language for syphilis serology testing, 2015.)

**Tabla 146.6** Directrices terapéuticas para las ITS bacterianas no complicadas en adolescentes y adultos

PATÓGENO	PAUTAS RECOMENDADAS	PAUTAS ALTERNATIVAS Y CONSIDERACIONES ESPECIALES
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Azitromicina 1 g v.o. en dosis única o Doxiciclina 100 mg v.o. 2 veces al día durante 7 días	En el embarazo: Azitromicina 1 g v.o. en dosis única Pautas alternativas: Eritromicina base 500 mg v.o. 4 veces al día durante 7 días o Eritromicina etilsuccinato 800 mg v.o. 4 veces al día durante 7 días o Levofloxacino 500 mg v.o. 1 vez al día durante 7 días o Ofloxacino 300 mg v.o. 2 veces al día durante 7 días

**Tabla 146.6** Directrices terapéuticas para las ITS bacterianas no complicadas en adolescentes y adultos (cont.)

PATÓGENO	PAUTAS RECOMENDADAS	PAUTAS ALTERNATIVAS Y CONSIDERACIONES ESPECIALES
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (cuello uterino, uretra y recto)	Ceftriaxona 250 mg i.m. en dosis única más Azitromicina 1 g v.o. en dosis única	Entre las pautas de cefalosporina inyectable en una dosis (diferentes de la de 250 mg i.m.), seguras y eficaces contra las infecciones gonocócicas urogenitales y anorrectales se cuentan las de ceftizoxina 500 mg i.m., cefoxitina 2 g i.m. con probenecid 1 g v.o., y cefotaxima 500 mg i.m. más Azitromicina 1 g v.o. en dosis única <i>Una posible alternativa si no es posible la vía i.m. es:</i> Cefixima 400 mg v.o. en dosis única más Azitromicina 1 g v.o. en dosis única <i>Si el paciente es alérgico a la azitromicina:</i> La doxiciclina 100 mg v.o. 2 veces al día durante 7 días puede sustituir a la azitromicina como segundo antimicrobiano <b>Alergia grave a las cefalosporinas:</b> Gemifloxacino 320 mg v.o. más azitromicina 2 g v.o. en dosis única o Gentamicina 240 mg v.o. más azitromicina 2 g v.o. en dosis única
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (faringe)	Ceftriaxona 250 mg i.m. en dosis única más Azitromicina 1 g v.o. en dosis única	<b>No están recomendados tratamientos alternativos</b> Posiblemente puede aplicarse la pauta de gemifloxacino más azitromicina según se ha indicado para infecciones de cuello uterino, uretra o recto Los pacientes tratados con una pauta alternativa deben regresar a los 14 días para comprobar la curación mediante cultivo o PAAN.
<i>Treponema pallidum</i> (sífilis primaria y secundaria o sífilis precoz latente, es decir, infección <12 meses)	Penicilina G benzatina 2,4 millones de unidades i.m. en dosis única	<b>Alergia a la penicilina:</b> doxiciclina 100 mg v.o. 2 veces al día durante 14 días o tetraciclina 500 mg v.o. 4 veces al día durante 14 días. Datos limitados respaldan el uso de ceftriaxona 1-2 g/día i.m. o i.v. durante 10-14 días La azitromicina 2 g v.o. en dosis única ha resultado eficaz, aunque también se han documentado fracasos del tratamiento
<i>Treponema pallidum</i> (sífilis latente tardía o sífilis de duración desconocida)	Penicilina G benzatina 7,2 millones de unidades, en 3 dosis de 2,4 millones de unidades i.m., a intervalos de 1 semana	<b>Alergia a la penicilina:</b> doxiciclina 100 mg v.o. 2 veces al día durante 28 días, o tetraciclina 500 mg v.o. 4 veces al día durante 28 días, junto con un seguimiento serológico y clínico estrecho
<i>Haemophilus ducreyi</i> (chancroide: úlceras genitales, linfadenopatía)	Azitromicina 1 g v.o. en dosis única o Ceftriaxona 250 mg i.m. en dosis única o Ciprofloxacino 500 mg v.o. 2 veces al día durante 3 días o Eritromicina base 500 mg v.o. 3 veces al día durante 7 días	
<i>Chlamydia trachomatis</i> serovariiedades L1, L2 o L3 (infogranuloma venéreo)	Doxiciclina 100 mg v.o. 2 veces al día durante 21 días	<b>Alternativa:</b> eritromicina base 500 mg v.o. 4 veces al día durante 21 días o Azitromicina 1 g v.o. 1 vez a la semana durante 3 semanas

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; PAAN, prueba de amplificación de ácidos nucleicos.

Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, MMWR 64(RR-3), 2015. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm>.**Tabla 146.7** Directrices terapéuticas para diversas ITS no complicadas en adolescentes y adultos

PATÓGENO	PAUTAS RECOMENDADAS	PAUTAS ALTERNATIVAS Y CONSIDERACIONES ESPECIALES
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Metronidazol 2 g v.o. en dosis única o Tinidazol 2 g v.o. en dosis única	Metronidazol 500 mg v.o. 2 veces al día durante 7 días
<i>Phthirus pubis</i> (ladrilla)	Lavado con crema de permeterina al 1% aplicada en las zonas afectadas y aclarada a los 10 minutos o Piretrinas con piperonil butóxido aplicadas en las zonas afectadas y aclaradas a los 10 minutos Lavar la ropa de vestir y de cama	Loción de malatió al 0,5% aplicada durante 8-12 h y aclarada después o Ivermectina 250 µg/kg v.o., repetir en 2 semanas
<i>Sarcoptes scabiei</i> (sarna)	Crema de permeterina al 5% aplicada en todas las zonas del cuerpo desde el cuello a los pies; aclarar en 8-14 h o Ivermectina 200 µg/kg v.o., repetir en 2 semanas Lavar la ropa de vestir y de cama	Lindano (1%), aplicar 30 ml de loción o 30 g de crema en capa fina en todas las zonas del cuerpo desde el cuello a los pies; aclarar en 8 h

Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, MMWR 64(RR-3), 2015. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm>.

**Tabla 146.8** Directrices terapéuticas para verrugas genitales y herpes genital no complicados en adolescentes y adultos

PATÓGENO	PAUTAS RECOMENDADAS	PAUTAS ALTERNATIVAS Y CONSIDERACIONES ESPECIALES
<b>VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)</b>		
Verrugas anogenitales externas (pene, ingle, escroto, vulva, periné, ano externo y periano)	<p><b>Aplicadas por el paciente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Crema de imiquimod al 3,75% autoaplicada en las verrugas al acostarse 3 veces a la semana durante hasta 16 semanas; aclarar a las 6-10 horas</li> <li>○ Crema de imiquimod al 3,5% autoaplicada en las verrugas 1 vez al día al acostarse 3 veces a la semana durante hasta 16 semanas; aclarar a las 6-10 horas</li> <li>○ Gel o solución de podofilox al 0,5% autoaplicado en las verrugas 2 veces al día durante 3 días consecutivos cada semana, seguido por 4 días sin tratamiento. Puede repetirse durante hasta 4 ciclos</li> <li>○ Pomada de sinecatequinas al 15% autoaplicada 3 veces al día durante hasta 16 semanas. No es necesario aclarar. Evitar contacto sexual genital, anal y oral con la pomada sobre la piel</li> </ul> <p><b>Administradas por el médico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Crioterapia con nitrógeno líquido o criosonda. Repetir las aplicaciones cada 1-2 semanas</li> <li>○ Resección quirúrgica mediante electrocauterización, escisión tangencial con tijeras o bisturí o con láser de dióxido de carbono (<math>\text{CO}_2</math>)</li> <li>○ Ácido tricloroacético (ATC) o bichloroacético (ABC) al 80-90%. Se debe aplicar una pequeña cantidad solo en las verrugas y dejar que se seque, tras lo que se produce una «escarcha» blanca. Se puede repetir semanalmente si es preciso</li> </ul>	<p>Administradas por el médico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Resina de podofilina al 10-25% en una tintura de benzoína compuesta aplicada sobre cada verruga y dejada secar al aire, lavando después a fondo tras 1-4 horas. Se puede repetir semanalmente. Se han notificado casos de toxicidad sistémica cuando la resina de podofilina se aplica en áreas extensas y no es aclarada en un plazo de 4 horas</li> </ul> <p>Muchas personas con verrugas anales externas también presentan verrugas intraanales, por lo que puede estar indicada la inspección del conducto anal por tacto rectal, anoscopia estándar o anoscopia de alta resolución</p>
Verrugas cervicales	<ul style="list-style-type: none"> <li>Crioterapia con nitrógeno líquido</li> <li>○ Resección quirúrgica</li> <li>○ Solución de ATC o ABC al 80-90%</li> </ul>	
Verrugas vaginales	<ul style="list-style-type: none"> <li>El tratamiento debe incluir la consulta con un especialista</li> <li>Crioterapia con nitrógeno líquido. Evitar el uso de una criosonda</li> <li>○ Resección quirúrgica</li> <li>○ ATC o ABC al 80-90% aplicado a las verrugas. Se debe aplicar una pequeña cantidad solo en las verrugas y dejar que se seque, tras lo que se produce una «escarcha» blanca. Se puede repetir semanalmente si es preciso</li> </ul>	
Verrugas del meato uretral	<ul style="list-style-type: none"> <li>Crioterapia con nitrógeno líquido</li> <li>○ Resección quirúrgica</li> </ul>	
Verrugas intraanales	<ul style="list-style-type: none"> <li>Crioterapia con nitrógeno líquido. Evitar el uso de una criosonda</li> <li>○ Resección quirúrgica</li> <li>○ ATC o ABC al 80-90% aplicado a las verrugas. Se debe aplicar una pequeña cantidad solo en las verrugas y dejar que se seque, tras lo que se produce una «escarcha» blanca. Se puede repetir semanalmente si es preciso</li> </ul>	Las verrugas intraanales deben tratarse incluyendo consulta con un especialista
<b>VIRUS DEL HERPES SIMPLE (VHS; HERPES GENITAL)</b>		
Primer episodio clínico	<p><b>Tratar durante 7-10 días con uno de los siguientes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aciclovir 400 mg v.o. 3 veces al día</li> <li>Aciclovir 200 mg v.o. 5 veces al día</li> <li>Valaciclovir 1 g v.o. 2 veces al día</li> <li>Famциклovir 250 mg v.o. 3 veces al día</li> </ul>	<p>Se puede considerar la prolongación del tratamiento si la curación es incompleta tras 10 días del mismo</p>
Tratamiento episódico durante las recidivas	<p><b>Tratar con 1 de los siguientes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aciclovir 400 mg v.o. 3 veces al día durante 5 días</li> <li>Aciclovir 800 mg v.o. 2 veces al día durante 5 días</li> <li>Aciclovir 800 mg v.o. 3 veces al día durante 2 días</li> <li>Valaciclovir 500 mg v.o. 2 veces al día durante 3 días</li> <li>Valaciclovir 1.000 mg v.o. 1 vez al día durante 5 días</li> <li>Famцикловир 125 mg v.o. 2 veces al día durante 5 días</li> <li>Famцикловир 1.000 mg v.o. 2 veces al día durante 1 día</li> <li>Famцикловир 500 mg v.o. 1 vez y, después, 250 mg 2 veces al día durante 2 días</li> </ul>	<p>El tratamiento episódico eficaz de las recidivas requiere comenzarlo antes de pasado 1 día del inicio de la lesión o durante el pródromo que precede a algunos brotes. Se debería proporcionar al paciente el producto o una receta para el fármaco con instrucciones para iniciar el tratamiento de inmediato cuando comiencen los síntomas</p>
Tratamiento supresor para reducir la frecuencia de recidivas	<p><b>Tratar con 1 de los siguientes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aciclovir 400 mg v.o. 2 veces al día</li> <li>Valaciclovir 500 mg v.o. 1 vez al día o 1 g v.o. 1 vez al día*</li> <li>Famцикловир 250 mg v.o. 2 veces al día</li> </ul>	<p>Se debe aconsejar siempre sobre tratamiento supresor, con independencia del número de brotes anuales. Dado que la frecuencia de brotes se reduce con el tiempo en muchos pacientes, debe reconsiderarse periódicamente si continuar el tratamiento</p>

\*El valaciclovir, 500 mg 1 vez al día, puede ser menos eficaz que otras pautas de valaciclovir o de aciclovir en pacientes con recidivas muy frecuentes ( $\geq 10$  episodios al año). Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted disease: treatment guidelines, MMWR 64(RR-3), 2015. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm>.

## Capítulo 147

# Trastornos superpuestos de dolor crónico

Thomas C. Chelimsky  
y Gisela G. Chelimsky

En los trastornos superpuestos de dolor crónico (TSDC), varios síntomas dolorosos que afectan a diferentes sistemas corporales coexisten sin una clara fisiopatología subyacente. Otros términos utilizados para los TSDC son **síntomas médicamente inexplicables, síndromes somáticos funcionales (SSF)** y **síndromes de sensibilización central**. Es probable que estos síndromes tengan una prevalencia elevada; por ejemplo, existen dos TSDC, el síndrome del intestino irritable (SII) y la migraña, que afectan, cada uno de ellos, a un 10-20% de la población. Los estudios sobre TSDC pediátricos suelen centrarse en poblaciones con un solo trastorno doloroso (dolores de cabeza) y trastornos psiquiátricos coexistentes, en lugar de hacerlo en las enfermedades somáticas concurrentes. La superposición de estos trastornos con afecciones psiquiátricas ha llevado al público y a los especialistas médicos a dicotomizar dichos trastornos de manera artificial en «físicos», entendidos implícitamente como trastornos «reales», y «psicológicos», entendidos como «no reales». Esta clasificación ignora la unidad que forman cerebro y cuerpo y dificulta el progreso en el conocimiento y la comprensión de estos trastornos. La denominación TSDC denota una posición neutra, que no presume nada ni atribuye ninguna supuesta fisiopatología al trastorno, a diferencia de otros términos, como «síndrome médicaamente inexplicable», que sugiere sutilmente un proceso psicológico, claramente implícito en el término «funcional».

### PREVALENCIA

Se desconoce la prevalencia de los TSDC, que oscila entre el 20 y >50 %, dependiendo del síntoma que se esté valorando y del grado de superposición que exista entre los trastornos. Un amplio estudio llevado a cabo en 28 países (con alrededor de 400.000 participantes) determinó una prevalencia de cefalea del 54%, de dolor de estómago del 50% y de dolor de espalda del 37%, de presentación al menos 1 vez al mes durante un mínimo de 6 meses. La prevalencia de presentación de los tres dolores fue mayor en las mujeres que en los hombres; la prevalencia aumentaba con la edad. Estos tres síndromes dolorosos –cefalea, dolor de estómago y dolor de espalda– coexisten con frecuencia.

El SII y el dolor abdominal crónico afectan al 6-20% de los niños y adolescentes. El dolor musculoesquelético idiopático afecta aproximadamente al 16% de los estudiantes de 5 a 16 años y se asocia a menudo a trastornos del sueño, cefalea, dolor abdominal, cansancio diurno y sensación de tristeza (v. cap. 193). Las migrañas presentes durante >6 meses se registran aproximadamente en el 8% de la población (niños y adolescentes <20 años) (v. cap. 613.1). La **fibromialgia** está presente en el 1,2-6% (v. cap. 193.3). La prevalencia de fatiga crónica incapacitante aumenta durante la adolescencia de aproximadamente un 1,9% a los 13 años a un 3% a los 18 años (v. cap. 147.1). Como ocurre en la mayoría de los TSDC, la fibromialgia engloba numerosas alteraciones concomitantes, como trastornos del sueño, fatiga, cefalea, dolor de garganta, dolor en las articulaciones y dolor abdominal. La definición de fibromialgia del American College of Rheumatology incorpora algunos de estos trastornos coexistentes.

### SUPERPOSICIÓN DE SÍNTOMAS/TRASTORNOS

Los criterios diagnósticos para muchos de estos trastornos se superponen entre sí, lo que hace que la diferenciación entre dos trastornos sea más una cuestión semántica que una diferenciación clínica. El **síndrome de fatiga crónica (SFC)**, que desde el punto de vista clínico supone el síntoma más preocupante, comparte con la fibromialgia muchos criterios diagnósticos. Los pacientes con un solo trastorno doloroso, como fibromialgia, SFC, SII, sensibilidad química múltiple (SQM), dolores de cabeza o trastorno de la articulación temporomandibular (TATM), tendrán de manera característica otro trastorno. Esta superposición de síntomas puede reflejar una fisiopatología compartida, posiblemente una disfunción del sistema nervioso central (SNC), como quedaba implícito en el término anterior «síndrome de sensibilización central». Una fisiopatología con origen en el SNC también explicaría la «invisibilidad» de estos trastornos cuando se utilizan

las herramientas habituales de detección sistemática, que casi siempre van dirigidas a un órgano final.

Los TSDC también engloban muchos síntomas que no se consideran estrictamente «dolor», aunque pueden ser igual de incapacitantes o más. Los adolescentes atendidos en consulta en un centro médico especializado por un **trastorno gastrointestinal funcional (TGIF)** manifiestan también mareos, náuseas crónicas, fatiga crónica y trastornos del sueño, así como migrañas. Hasta el 50% de los adolescentes refieren fatiga semanal, y el 15%, fatiga diaria.

Los dolores de cabeza de tipo migraña se asocian con frecuencia a ansiedad y depresión. La **ansiedad** también predice la persistencia de las migrañas. Las alteraciones del sueño y la migraña también interactúan estrechamente. Un sueño deficiente puede desencadenar una migraña o una cefalea en racimo; la cefalea migrañosa altera por sí sola el sueño. La fibromialgia juvenil se asocia a trastornos del sueño, como latencia prolongada del sueño, despertares frecuentes, menos tiempo total de sueño y movimientos periódicos de las extremidades. Los pacientes adultos con SII también presentan trastornos del sueño, relacionados con la ansiedad, la depresión y el estrés.

La comorbilidad de **hipermovilidad de Ehlers-Danlos (hEDS)** y **síndrome de taquicardia ortostática postural (STOP)** ha sido significativa. Los pacientes con hEDS refieren dolor generalizado y a veces debilitante al realizar alguna actividad o después de ella, fatiga intensa, dificultad para escribir a mano, «crujido» de las articulaciones, hinchazón articular, dislocación de las articulaciones, subluxación o dolor de espalda. El dolor crónico reduce la tolerancia al ejercicio, con una peor calidad de vida y un ciclo de empeoramiento continuo, porque el ejercicio es un elemento clave en el abordaje del cuadro. Los pacientes con TGIF pueden tener también hEDS, fibromialgia, dolores crónicos y puntuaciones más altas en cuanto a somatizaciones que los pacientes con trastornos gastrointestinales (GI) orgánicos.

El diagnóstico de **STOP pediátrico** se establece con un aumento de la frecuencia cardiaca >40 latidos/min en los primeros 10 minutos de la prueba de inclinación en posición erguida, junto con síntomas ortostáticos. El STOP se asocia, asimismo, a múltiples trastornos concurrentes, como alteraciones del sueño, dolor crónico, síntomas similares a Raynaud, anomalías gastrointestinales y, con menor frecuencia, dolores de cabeza, síncope y problemas urinarios. Los pacientes con STOP y hEDS suelen arrojar una mayor incidencia de migrañas y síncope que aquellos solo con STOP. La prevalencia de trastornos concurrentes en niños con TSDC es idéntica ya tengan SPOT o hEDS.

### PATOLOGÍAS PSQUIÁTRICAS CONCOMITANTES

Muchos de estos trastornos coexisten con importantes trastornos psiquiátricos. La fibromialgia juvenil se asocia a trastornos de ansiedad y trastornos graves del estado de ánimo. Los niños con síntomas médicaamente inexplicables sufren generalmente más ansiedad y depresión que los niños con otros trastornos crónicos. Otros posibles trastornos asociados son conductas disruptivas, internalización de síntomas, miedo, mayor dependencia, hiperractividad y preocupación por la enfermedad.

### FACTORES PREDISPONENTES

El género femenino y una mayor edad (adolescencia) suponen un aumento del riesgo de TSDC. Ciertos trastornos (p. ej., cefalea) son más frecuentes en los hombres o tienen una prevalencia similar en ambos géneros durante la infancia, pero la prevalencia en las mujeres aumenta después de la pubertad. Los traumas o el trastorno de estrés postraumático aumenta la incidencia de trastornos psicológicos coexistentes en la fibromialgia juvenil. Algunos estudios sugieren que la ansiedad predispone al dolor crónico. Un estudio de base poblacional en el que se realizó un seguimiento de niños desde los 18 meses hasta los 14 años de edad indicaba que la angustia psicológica materna en la primera infancia y las quejas de depresión y dolor en la preadolescencia aumentan el riesgo de dolor abdominal recurrente a los 14 años. El SII postinfeccioso es un factor identificable de riesgo de ansiedad de nueva aparición, depresión y trastornos del sueño en adultos. Es frecuente que los padres de niños con dolor abdominal recurrente tengan también dolor abdominal. No está claro si esta asociación se debe a un factor ambiental/genético común o a un comportamiento aprendido del niño que imita al progenitor.

### EVOLUCIÓN NATURAL

No se conoce la evolución natural de los TSDC. La fatiga crónica incapacitante en la población general de adolescentes persiste entre 2 y 3 años en aproximadamente el 25% de los pacientes, pero solo el 8% de los jóvenes afectados a los 13 años sigue quejándose a los 16 y 18 años. Un metaanálisis

sugiere que el pronóstico del SFC en niños es en general bueno, persistiendo los síntomas incapacitantes solo en unos pocos casos. La creencia por parte del paciente de que tiene un trastorno físico subyacente y la presencia de trastornos psiquiátricos concurrentes son factores predictores de peor resultado.

En un estudio llevado a cabo en niños con TGIF, el resultado se mostró dependiente de variables concretas. Aquellos que percibían su dolor abdominal como más grave, con altos niveles de catastrofización del dolor y poca capacidad para afrontarlo debido a niveles reducidos de actividad, presentaron peores resultados. Este subgrupo de «perfil disfuncional de dolor elevado» era predominantemente femenino (70%), con una edad media de 12,2 años. Dos tercios de este subgrupo siguieron quejándose de TGIF durante el seguimiento, frente a aproximadamente un tercio de los de los otros grupos. Entre estos grupos había un grupo de «perfil adaptativo de elevado dolor», con niveles de dolor similares, pero mejores habilidades de adaptación y menor catastrofización, en su mayoría mujeres algo más jóvenes (11,8 años), y un grupo de «perfil adaptativo de bajo dolor», un poco más jóvenes (11,1 años), con equivalencia entre hombres y mujeres pero menos dolor abdominal, mejores mecanismos de afrontamiento y menor deterioro de las actividades diarias. En el grupo de perfil disfuncional de elevado dolor, el 41% presentaron TGIF y dolor crónico no abdominal durante el seguimiento, frente al 11% en el grupo adaptativo de elevado dolor y al 17% en el grupo adaptativo de bajo dolor. Otro estudio en el que se realizó un seguimiento de niños de entre 4 y 16,6 años con SII demostró la resolución de los síntomas en un 58%, generalmente sin medicación. Las diferencias entre estos estudios pueden deberse a la edad de los grupos, con mejores resultados en los pacientes más jóvenes, así como al número de trastornos concurrentes y al perfil psicológico.

## FISIOPATOLOGÍA PROPUESTA

Puede que exista una disfunción en el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, en los patrones circadianos, en las respuestas nerviosas autónomas, en ciertos aspectos del procesamiento del SNC, en la respuesta inflamatoria inmunitaria y en el sistema musculosquelético. El tono vagal medido por la variabilidad de la frecuencia cardíaca disminuye en algunos niños con síntomas de TGIF y en niños con TSDC. Las alteraciones en el sistema nervioso autónomo pueden afectar al sistema inmunitario, así como a los patrones circadianos. La respuesta al estrés puede aumentar el tono muscular, lo que a su vez provoca dolores en el cuerpo y cefaleas tensionales. En la fibromialgia, la respuesta del cortisol se altera, con niveles más bajos de cortisol al despertar y durante todo el día. La **intolerancia ortostática** por anomalías neurovegetativas también puede contribuir a la baja concentración por hipoperfusión cerebral y acumulación de sangre en las extremidades inferiores.

La fisiopatología se ha estudiado mejor en la encefalomielitis miálgica (EM)/SFC (v. cap. 147.1). La EM/SFC se ha asociado a hipermovilidad articular, intolerancia ortostática, disminución de la amplitud de movimiento y actividad reducida. Estos pacientes muestran un exceso de activación glial, que da lugar a neuroexcitación, neuroinflamación y, en algunos casos, neurodegeneración. Es posible que estos aspectos contribuyan a los problemas cognitivos y a la fatiga presentes en este trastorno.

La neuroinflamación y otras alteraciones pueden dar lugar a vías del dolor inhibitorias descendentes anómalas, lo que conduce a dolor distal y «sensibilización central». La disfunción de las vías antinociceptivas descendentes permite que el dolor se extienda por el cuerpo, asociado a una mayor actividad de las vías facilitadoras nociceptivas. Estas vías facilitadoras se activan luego por factores psicológicos, como catastrofización, depresión, falta de aceptación y hipervigilancia. Otras señales, como las correspondientes a presión, ruido, calor y frío también son procesadas de manera aberrante, con la activación de áreas del cerebro que generalmente se activan solo por estímulos de dolor agudo, como la ínsula, la corteza prefrontal y la corteza cingular anterior, así como ciertas regiones que no suelen intervenir en el proceso del dolor.

## TRATAMIENTO

Como regla general, el dolor crónico nunca debe tratarse con opioides, siendo la terapia cognitivo-conductual (TCC) y un programa de ejercicio gradualmente progresivo los fundamentos del tratamiento. La naturaleza compleja de la patología concomitante de los TSDC requiere generalmente un enfoque multidisciplinar. Dado que ni la TCC ni el ejercicio tendrán efecto alguno en ausencia del pleno compromiso y de la comprensión total por parte del paciente, el equipo debe contar en todo momento con la familia y el paciente y debe incluir a un psicólogo especializado en el área del dolor con experiencia en TCC, a un fisioterapeuta y al médico de atención primaria. Dependiendo de las enfermedades coexistentes, la reumatología, la neurología o la gastroenterología pueden tener un papel importante en el manejo de los síntomas y en un posible diagnóstico alternativo. Dependiendo, asimismo,

de la sintomatología inicial, el diagnóstico diferencial debe contemplar las siguientes patologías: enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, trastornos autoinflamatorios, enfermedad de Fabry, porfirias, neuropatías sensitivas neurovegetativas hereditarias y síndrome de Ehlers-Danlos.

Cuando la evaluación exhaustiva de una causa estructural de los síntomas no resulta reveladora, el siguiente paso importante es **informar y educar** al paciente y a la familia. Esta tarea pasa por informar sobre la presentación habitual, sobre la previsión de que los «marcadores» para este tipo de trastornos estén ausentes, como es habitual, y sobre la disponibilidad de sólidas herramientas de abordaje, con una alta probabilidad de mejoría. Se debe animar a familias y pacientes a dejar de buscar un «diagnóstico y una cura mágicos» y a emprender el camino hacia la total recuperación. Sin este paso, no se producirá la esencial implicación del paciente en el tratamiento. En la práctica clínica, en ocasiones, nos referimos a los trastornos *funcionales* como un problema de «software», en contraposición a los problemas *estructurales*, en los que está implicado el «hardware». Explicamos que el tratamiento, para tener éxito, debe cambiar el software, no enmascarar los síntomas. Los planteamientos que logran tal objetivo incluyen TCC y un programa de rehabilitación que puede requerir fisioterapia, un plan de ejercicio intenso con entrenamiento a intervalos, meditación y/o yoga. A menudo, los pacientes se encuentran en deficiente forma física y es posible que deban comenzar por un nivel muy bajo de actividad física. Además, su tolerancia al ejercicio puede verse considerablemente mermada por un síndrome de intolerancia ortostática (p. ej., STOP). Por tales razones, con frecuencia recomendamos comenzar con un programa de ejercicios *aeróbicos en el agua*, que tiene varias ventajas: 1) se trabaja contra una fuerza gravitacional muy baja, de modo que el paciente puede entrenar con éxito, trabajando solo su forma física y sin tener que luchar al mismo tiempo contra un reto ortostático; 2) se fortalecen tanto las extremidades como la parte central del cuerpo (*core*), y 3) consta de ejercicios suaves con las articulaciones, idóneos para personas con artralgias o síndrome de hipermovilidad. Si no se dispone de instalaciones para realizar ejercicios en agua, recomendamos comenzar con un programa de ejercicios con la persona recostada, por ejemplo, con una bicicleta estática reclinada. En ambas circunstancias, se introducen luego poco a poco ejercicios aeróbicos en posición erguida en suelo, durante 2-3 meses. Los ejercicios de fuerza también son útiles. Una revisión Cochrane en adultos con trastornos dolorosos mostró que el ejercicio tiene efectos secundarios mínimos, mejora la funcionalidad, reduce el dolor y aumenta la calidad de vida. Los pacientes con fibromialgia que se sometieron a un programa multidisciplinar de 3 meses con fisioterapia y TCC 2 veces por semana mostraron efectos beneficiosos en cuanto al nivel funcional y de actividad física y, lo más importante, seguían haciendo ejercicio con regularidad al año de seguimiento. Las intervenciones farmacológicas tienen menor impacto que los tratamientos no médicos.

Cuando los niños faltan a la escuela o viven encerrados en casa, es importante trabajar estrechamente con el centro escolar para alentar el regreso a la escuela. Esto puede requerir modificar inicialmente el horario escolar, comenzando con menos horas lectivas y proporcionando más tiempo para hacer deberes en casa los días en que los niños no se encuentren bien.

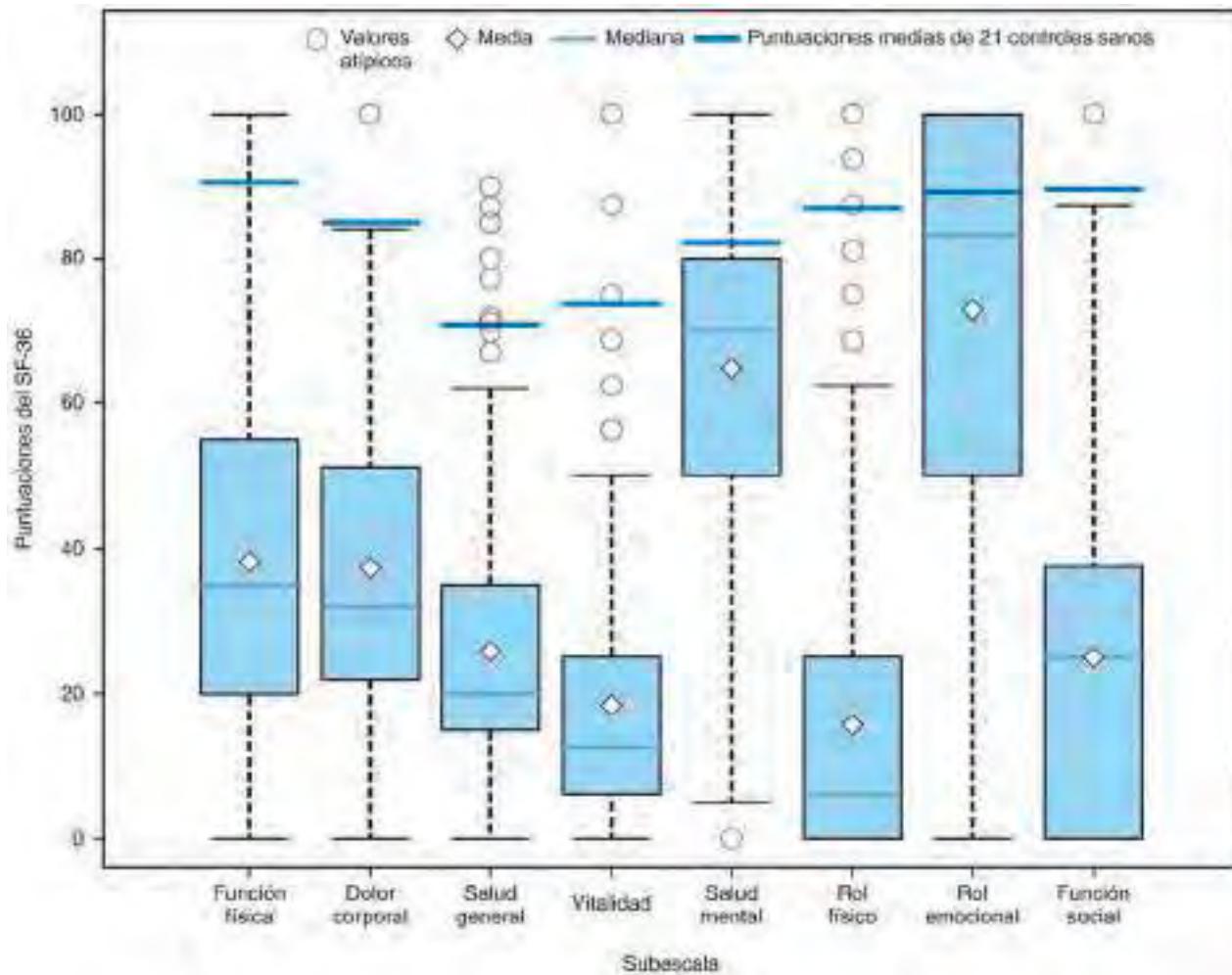
Aunque, a menudo, se añaden al tratamiento fármacos como los antidepresivos tricíclicos, la mejoría con estos medicamentos en lo referente al dolor crónico es mínima, debiendo considerarse, por otra parte, los efectos secundarios. No obstante, a menudo se utiliza la **amitriptilina**, porque ayuda a tratar los dolores de cabeza y el dolor abdominal y mejora la calidad del sueño, un elemento esencial para controlar cualquier trastorno de dolor crónico.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 147.1 Síndrome de fatiga crónica

Mark R. Magnusson

El síndrome de fatiga crónica (SFC), también conocido como **encefalomiéltis miálgica (EM)**, es una enfermedad compleja, diversa y debilitante caracterizada por fatiga crónica o intermitente, acompañada de determinados síntomas concretos y que afecta a niños, adolescentes y adultos. La combinación de la fatiga y otros síntomas interfiere de forma significativa en las actividades cotidianas y no tiene una explicación médica identificada (fig. 147.1). La fatiga no requiere esfuerzo por parte del paciente y el descanso no la alivia. Algunos expertos consideran el **malestar posterior al esfuerzo**, o el empeoramiento de la fatiga con síntomas adicionales tras realizar un esfuerzo físico o mental que dure >24 horas, como características del SFC. No se ha podido identificar ningún agente o proceso causal, aunque



**Fig. 147.1** Estado funcional\* de 471 adscritos al estudio CDC Multisite Clinical Assessment<sup>†</sup> de ME/CFS<sup>§</sup>—EE.UU., septiembre de 2015. \*Mediciones representadas en diagramas de caja en las 8 subescalas del cuestionario de la encuesta Short-Form Health Survey (SF-36) (percentiles 25 y 75 en las partes inferior y superior de la caja). Las puntuaciones del SF-36 oscilan entre 0 y 100, correspondiendo las mayores a la mejor función. <sup>†</sup><https://www.cdc.gov/cfs/programs/clinical-assessment/index.html>. Los pacientes con §EM/SFC (encefalomiélitis miálgica/síndrome de fatiga crónica) muestran un significativo deterioro, particularmente en lo que respecta a las puntuaciones de las subescalas de vitalidad y función física, pero manteniéndose preservadas las de salud mental y rol emocional. (De Unger ER, Lin JMS, Brimmer DJ, et al: CDC Grand Rounds: Chronic fatigue syndrome—advancing research and clinical education, MMWR 65(50-51):1434–1438, 2016.)

el diagnóstico diferencial incluye enfermedades infecciosas, inflamatorias, metabólicas, genéticas y autoinmunes. Nuestros conocimientos sobre la enfermedad derivan en gran medida de los estudios realizados en adultos y adolescentes, siendo limitados los datos sobre las enfermedades causantes de fatiga crónica en niños más pequeños.

Esta enfermedad se definió formalmente en 1988 como *síndrome de fatiga crónica* debido a que la fatiga persistente e inexplicable se consideraba el síntoma físico principal e invariable. Se han utilizado otros nombres para describir la enfermedad, como mononucleosis crónica, infección crónica por el virus de Epstein-Barr (VEB), síndrome postinfeccioso o síndrome de disfunción inmunológica). Se han desarrollado varias definiciones de casos, que se utilizan tanto en contextos clínicos como de investigación (tabla 147.1).

Las recomendaciones del Institute of Medicine del año 2015 son aplicables a cualquier edad, y comprenden un enfoque especial centrado en el ámbito pediátrico. El IOM sugería unos nuevos criterios diagnósticos y un nuevo nombre, enfermedad sistémica de intolerancia al esfuerzo (ESIE), para resaltar el criterio de malestar posterior al ejercicio físico y ayudar a comprender mejor la enfermedad. El más reciente informe de consenso entre expertos (junio de 2017), del International Writing Group for Pediatric ME/CFS, constituye un manual de referencia para el diagnóstico y el tratamiento.

## EPIDEMIOLOGÍA

Según estudios realizados a nivel mundial, entre el 0,2 y el 2,3% de los adolescentes o niños sufren SFC. Casi todos los estudios epidemiológicos utilizan la definición de 1994. El SFC es más prevalente entre los adolescentes que entre los niños de menor edad. La variación en las estimaciones de la prevalencia

del SFC puede deberse a la variabilidad en la definición de los casos, la metodología de estudio y su aplicación, la composición de la población estudiada (de clínicas especializadas, consultas generales o la población general) y la recogida de datos (información proporcionada por los padres o por el propio paciente u obtenida mediante una evaluación clínica). La distribución por géneros en niños es diferente de la observada en los adultos, ya que se aprecia una distribución más equitativa entre los niños ≤15 años, mientras que entre los 15 y los 18 años la prevalencia es 2-3 veces mayor entre las mujeres. Existen pocos estudios que aporten datos sobre la incidencia del SFC entre niños <10 años, por lo que hay dudas al respecto en este grupo. Entre los adolescentes de los Países Bajos, la incidencia de SFC/EM según el diagnóstico del pediatra fue del 0,01%, mientras que en Reino Unido fue del 0,5%.

## PATOGENIA

Aunque se desconocen la etiología y la fisiopatología del SFC, algunos pacientes y médicos relacionan la aparición de sus síntomas con un episodio reciente de infección viral, como la mononucleosis infecciosa (10-12%) (VEB; v. cap. 281). Se ha sugerido la posible relación fisiopatológica entre el SFC y la infección, debido a que los síntomas y marcadores biológicos provocados por las respuestas inespecíficas o innatas del huésped a las infecciones en general están presentes en el SFC. La aparición de un cuadro tipo SFC después de una mononucleosis infecciosa no se puede predecir por la viremia ni por una respuesta alterada del huésped a la infección por el VEB, pero sí se encuentra asociada a la gravedad de la infección primaria. Una amplia variedad de otras infecciones virales se han asociado a síndromes de fatiga postinfecciosos, sobre todo en adolescentes y adultos. Están en

**Tabla 147.1**

Perspectiva general de las definiciones de casos actuales de la enfermedad sistémica de intolerancia al esfuerzo (ESIE) y las definiciones previas del síndrome de fatiga crónica o la encefalomieltitis miálgica

SÍNTOMA	ESIE	SFC	EM
Fatiga y deterioro de la funcionalidad diaria	≥6 meses	≥6 meses	≥6 meses
Inicio súbito	Sí	Sí	
Debilidad muscular		Sí	
Dolor muscular		Sí	
Síntomas posteriores al esfuerzo	Sí	Sí	Sí
Trastorno del sueño	Sí		Sí
Alteraciones de la memoria o cognitivas	Sí		Sí
Síntomas neurovegetativos			Sí
Dolor de garganta		Sí	
Afectación de ganglios linfáticos		Sí	
Síntomas cardiovasculares	Sí		
Cefaleas		Sí	
Artralgias	Sí	Sí	

EM, encefalomieltitis miálgica; SFC, síndrome de fatiga crónica.

Datos de Institute of Medicine: *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Redefining an Illness*. Washington, DC, National Academies Press 2015; Jason L, Evans M, Porter N, et al: The development of a revised Canadian myalgic encephalomyelitis chronic fatigue syndrome case definition. *Am J Biomed Biotechnol* 6:120 135, 2010; Reeves WC, Wagner D, Nisenbaum R, et al: Chronic fatigue syndrome—a clinically empirical approach to its definition and study. *BMC Med* 3:19, 2005.

**Tabla 147.2**

Criterios para el diagnóstico de encefalomieltitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EM/SFC)

El paciente presenta cada uno de los 3 síntomas siguientes, al menos la mitad del tiempo y el un grado de moderado a grave:

- Sustancial reducción o deterioro de la capacidad para mantener los niveles previos a la enfermedad en las actividades laborales, educativas, sociales o personales, que persiste >6 meses y va acompañado de fatiga, a menudo intensa, es de inicio nuevo o definido (no es permanente a lo largo de la vida), no es consecuencia de un esfuerzo excesivo previo y no se ve aliviado de manera significativa por el descanso
- Malestar posterior al esfuerzo\*
- Sueño no reparador\*

Más al menos 1 de las 2 manifestaciones siguientes (crónicas, graves):

- Deterioro cognitivo\*
- Intolerancia ortostática

\*Es necesario valorar la frecuencia y gravedad de los síntomas. El diagnóstico de EM/SFC ha de cuestionarse si los pacientes no presentan estos síntomas al menos durante la mitad del tiempo, y con una intensidad moderada, sustancial o grave.

De Institute of Medicine: *Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness*, Washington, DC, 2015, National Academies Press.

curso estudios destinados a determinar si las infecciones debidas a estos otros agentes son las causantes de la enfermedad.

Las similitudes entre los síntomas del SFC y los que experimentan los pacientes con enfermedades autoinmunes y otros trastornos inflamatorios indican la presencia de perturbación primaria de la función inmunitaria en la patogenia del SFC. En los adultos con SFC se han descrito alteraciones inmunológicas. En pacientes adultos con SFC se han notificado casos de hipo o hipergammaglobulinemia, deficiencias de subclases de inmunoglobulinas, cifras elevadas de inmunocomplejos circulantes, alteración del cociente entre linfocitos colaboradores/supresores, disfunción de los linfocitos citolíticos naturales, citocinas elevadas y disfunción de los monocitos. Estos hallazgos se contradicen en los distintos estudios. Mientras que el grupo de pacientes con SFC parece distinto de los controles sanos, aunque en la mayoría de los

estudios los valores de los parámetros inmunológicos no se encuentran fuera de los niveles de referencia.

Se ha sugerido la existencia de cambios en el sistema nervioso autónomo (SNA), debidos a la **intolerancia ortostática** (IO) que experimentan algunos pacientes con SFC. Los síndromes con disfunción circulatoria comprenden la **hipotensión mediada neuralmente** y el **síndrome de taquicardia postural** (STOP) (v. cap. 147), y se han observado en algunos pacientes, por lo que podrían contribuir al síndrome. Se desconoce la fisiopatología de estas manifestaciones en adolescentes con SFC, pero, en estados postinfecciosos, podrían estar asociadas a la falta de reposición de líquidos y minerales perdidos durante la infección o a lesiones mediadas inmunológicamente (autoanticuerpos dirigidos contra el SNA).

Debido a la semejanza del dolor musculosquelético generalizado presente en el SFC y el de la **fibromialgia** (v. cap. 193.3), y a que ambos con considerados en ocasiones como síndromes de solapamiento, tal vez comparten también similitudes en su patogenia. Otras hipótesis que se están investigando para explicar la base biológica del SFC son las alteraciones del metabolismo energético (p. ej., el de la mitocondria, sobre todo en lo que respecta a la intolerancia al ejercicio y el malestar después del esfuerzo), del sueño y de la respuesta al estrés, así como del eje hipotálamo-hipofisario. Es muy difícil comprender el SFC debido a que, probablemente, existe más de un mecanismo fisiopatológico subyacente. Al contemplar esta posibilidad, los estudios y directrices actuales intentan estratificar o formar subgrupos de pacientes.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma dominante que expresan los adolescentes y los adultos es una sustancial reducción o un pronunciado deterioro de la capacidad para mantener los niveles de actividad previos a la enfermedad, acompañados de fatiga (v. fig. 147.1). En los niños más pequeños, que normalmente no refieren los síntomas de forma espontánea, el ejercicio induce cambios conductuales que se manifiestan por la falta de la energía habitual y disminución de la participación en las actividades. En los adolescentes, la fatiga y el malestar después del ejercicio pueden dar lugar a una reducción en la participación en las actividades escolares y familiares y en el intercambio social.

El **deterioro cognitivo** comprende dificultad de concentración, frecuente e indicada por una menor participación en el ámbito escolar, dificultades para la realización de las tareas asignadas para casa y por la obtención de peores notas. El sueño puede verse alterado, no resultando con frecuencia reparador. Otros síntomas asociados al sueño son dificultad para conciliarlo o mantenerlo, mientras que los trastornos del sueño diagnosticados, como el síndrome de las piernas inquietas o la apnea del sueño, son menos habituales. La fatiga puede ir acompañada de mialgias y artralgias que dificultan el sueño. En algunos niños aparecen dolor laringeo y linfadenopatías dolorosas, que en ocasiones forman parte de la enfermedad desencadenante. Los adolescentes suelen referir con mayor frecuencia cefaleas, dolor abdominal, náuseas e hipersensibilidad a la luz y el ruido, con amplificación del dolor.

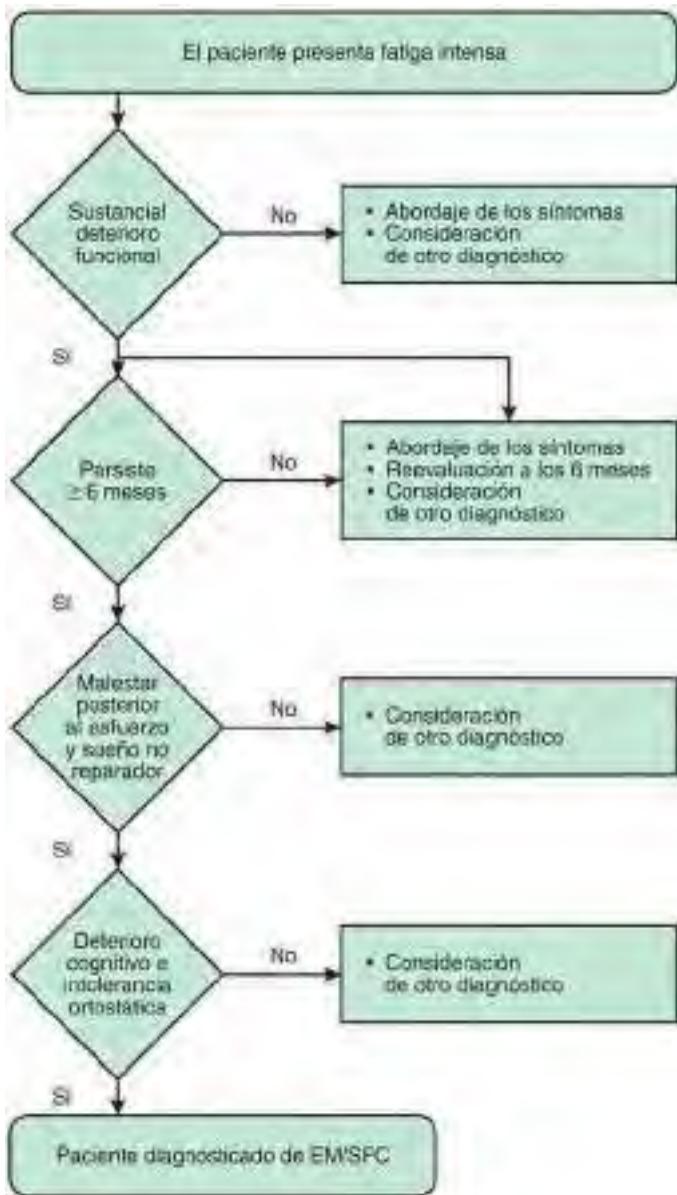
Los pacientes diagnosticados de SFC en las consultas de atención primaria son más propensos a referir una aparición brusca de los síntomas, a menudo como parte de una enfermedad inicial de tipo viral, mientras que, en los estudios poblacionales, los pacientes describen un inicio gradual de la enfermedad. El absentismo escolar es un problema social destacado. En un estudio se determinó que dos tercios de los adolescentes faltaron >2 semanas a clase a lo largo de un período de observación de 6 semanas, y un tercio necesitó un tutor a domicilio. A diferencia de la fobia escolar, la inactividad debida al SFC se mantiene durante los fines de semana y las vacaciones, con la misma intensidad que durante los días lectivos.

Aunque la fatiga y los síntomas que la acompañan son subjetivos, sí se puede medir la magnitud del deterioro en cada uno de los componentes mediante cuestionarios orientados al dolor y al rendimiento o, en caso de sospecha de inestabilidad ortostática, mediante un registro sistemático de la frecuencia cardiaca y la presión arterial en posición supina y bipedestación. La fatiga no debe descartarse como un problema menor. Se suele manifestar con la fatiga, agotamiento profundo, intolerancia al esfuerzo con fatigabilidad fácil y malestar general.

No suele haber hallazgos anómalos en la exploración física, y esto tranquiliza, al tiempo que desconcierta, tanto al médico como al paciente. La presencia de «síntomas alarmantes», como pérdida de peso, dolor torácico al realizar esfuerzos, parestesias, sequedad bucal y ocular, fiebre, diarrea, tos, diaforesis nocturna y exantema, es infrecuente y justifica la consideración de un diagnóstico distinto al SFC.

## DIAGNÓSTICO

No existen signos ni pruebas diagnósticas patognomónicas de este síndrome. El diagnóstico se define clínicamente con una serie de criterios de inclusión y exclusión (fig. 147.2). Estos criterios diagnósticos se pueden aplicar a adultos y adolescentes >11 años por la necesidad actual de una anamnesis propia



del paciente. Mientras que la duración de los síntomas es de 3 a 6 meses, dependiendo de la edad, el abordaje de los síntomas no debe esperar a que se cumpla dicho criterio.

Resulta difícil diagnosticar el SFC en los niños que pueden tener dificultades para describir sus síntomas y articular sus preocupaciones. La anamnesis basada exclusivamente en el testimonio de los padres es una potencial fuente de confusión, ya que los padres pueden esforzarse por interpretar los síntomas y sentimientos de su hijo con el fin de proporcionar una información histórica precisa. Es más eficaz combinar la información aportada por el niño y por los padres. Es importante documentar el grado de actividad del niño y el agravamiento de los síntomas después de los esfuerzos físicos o mentales. La aparición de cambios en la participación en las actividades de ocio, familiares o sociales ayuda a identificar el impacto del SFC sobre la funcionalidad.

El diagnóstico de SFC solo se puede realizar tras descartar otras causas médicas y psiquiátricas de cansancio y otros síntomas, muchas de ellas tratables. Entre ellas destacan los problemas médicos que cursan con síntomas crónicos, como el hipotiroidismo, la insuficiencia suprarrenal, las alergias respiratorias y alimentarias, la apnea del sueño, la narcolepsia, el consumo de drogas, el trastorno de estrés posttraumático, los efectos farmacológicos adversos o la obesidad. Se debe considerar un trastorno médico previamente diagnosticado con una resolución incierta que pueda explicar la fatiga.

Algunas enfermedades (p. ej., la fibromialgia), el dolor amplificado y la depresión comparten síntomas con el SFC, pero no constituyen diagnósticos de exclusión. Hay que tenerlas en cuenta al realizar el diagnóstico diferencial en algunos casos concretos. Existe cierta inquietud sobre la posibilidad de confundir un SFC con ciertos trastornos psiquiátricos, como los de ansiedad y estado del ánimo, aunque la evidencia indica que existen diferencias entre su presentación y la del SFC. No se debe diagnosticar un SFC en personas con diagnóstico previo de trastorno depresivo mayor y rasgos psicóticos o melancólicos, trastornos afectivos bipolares, esquizofrenia de cualquier tipo, trastornos delirantes de cualquier tipo, demencia de cualquier tipo, trastornos alimentarios de cualquier tipo o adicción al alcohol u otras sustancias tóxicas en los 2 años previos a la aparición del cansancio o de aparición posterior.

Aunque la valoración de cada paciente debe ser individualizada, las pruebas de laboratorio iniciales se deben limitar a las pruebas de cribado suficientes para tranquilizarle sobre la ausencia de una enfermedad médica grave. El resto de la evaluación va orientada a excluir enfermedades médicas susceptibles de tratamiento que se puedan plantear en función de la anamnesis, los síntomas, signos o hallazgos físicos detectados en pacientes específicos.

## TRATAMIENTO

El tratamiento del SFC consiste en aliviar los síntomas principales y más perjudiciales en cada paciente concreto. El criterio diagnóstico de 6 meses de duración de la enfermedad no debe hacer que se demore el estudio y el control de los síntomas, ya que el tratamiento puede iniciarse en cuanto el niño o adolescente acude con un cuadro que haga sospechar un SFC. Se pueden tratar los problemas del sueño animando a los padres a adoptar unos buenos hábitos mediante las técnicas comunes de higiene del sueño. Puede ser beneficioso remitir al paciente a un especialista en medicina del sueño para identificar y tratar los trastornos y las alteraciones del sueño. Una vez descartada la posible relación del dolor con enfermedades específicas, está indicado el tratamiento no farmacológico.

Una de las opciones no farmacológicas para controlar el dolor, la **terapia cognitivo-conductual** (TCC), también puede ayudar al paciente a abordar y hacer frente al SFC. A través de las explicaciones y de los cambios en la percepción de la enfermedad, la TCC puede ayudar a los pacientes y a sus familias a desarrollar habilidades de afrontamiento y apoyo emocional. Los métodos de afrontamiento perfeccionados permiten a algunos pacientes mejorar su funcionamiento y vivir con la enfermedad. Las patologías psiquiátricas concomitantes, como la ansiedad, requieren una evaluación y una intervención apropiadas. La terapia de ejercicio gradual guiada puede resultar beneficiosa cuando se añade a la TCC.

Aunque el objetivo general es ayudar a los pacientes con SFC a tolerar la actividad, los niños y adolescentes con SFC deben limitar los esfuerzos físicos o mentales que puedan agravar los síntomas. El retorno al colegio debe ser gradual, pero sistemático, con el objetivo de recuperar una asistencia a clase normal. Como alternativa temporal, se puede recurrir a un tutor a domicilio, a recursos de escolarización *online* y a asistencia parcial a las clases. Los padres y los médicos pueden colaborar con los profesores y gestores educativos para definir adecuadamente los objetivos de la actividad y del rendimiento de los niños con SFC. Ya que el aprendizaje de habilidades sociales es de vital importancia, hay que animar a los pacientes a que acudan a la escuela aunque sea durante períodos cortos, teniendo en cuenta que los intentos rápidos de movilización que suelen exacerbar los síntomas, por lo que deben evitarse.

La **empatía** y el **apoyo** continuos por parte del médico responsable son esenciales para poder mantener una relación médico-padres-paciente que permita controlar esta enfermedad. Hay que prestar especial atención a la dinámica familiar para identificar y resolver los posibles problemas familiares o los trastornos psiquiátricos que puedan contribuir a la forma en que el niño percibe sus síntomas.

## PRONÓSTICO

La evolución natural del SFC es muy variable, y los pacientes y familiares deben ser conscientes de que los síntomas experimentarán mejorías y recaídas. Los niños y adolescentes con SFC parecen tener un mejor pronóstico que los adultos, ya que la evolución suele ser ondulante, con mejora gradual a lo largo de los años. En conjunto, se ha descrito un buen resultado funcional en hasta un 80% de los pacientes. Los factores de mal pronóstico comprenden la aparición gradual, el absentismo escolar prolongado, un menor nivel socioeconómico, los problemas crónicos de salud en la madre y los trastornos psiquiátricos concurrentes individuales y familiares no tratados. En cuanto a los factores de buen pronóstico, hay que citar el control por parte del paciente de su programa de rehabilitación, con un apoyo continuo por parte de los profesionales sanitarios y de los familiares, así como la mejoría de la intolerancia ortostática.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Sección 1

### Evaluación del sistema inmune

#### Capítulo 148

### Evaluación de una sospecha de inmunodeficiencia

Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

Los médicos de atención primaria deben mantener un elevado índice de sospecha para diagnosticar defectos del sistema inmunitario con la suficiente anticipación como para poder establecer un tratamiento adecuado antes de que aparezcan lesiones irreversibles. El diagnóstico puede ser difícil, ya que la mayoría de los pacientes afectados no tiene manifestaciones físicas anómalas. La manifestación más típica de la inmunodeficiencia en niños es la *infección recidivante sinopulmonar*. Aunque las infecciones son comunes en los niños en general, una infección que sobrepasa la frecuencia esperada y que normalmente involucra múltiples localizaciones puede indicar inmunodeficiencia. Una infección única, grave, oportunista o inusual puede también ser una forma de presentación de inmunodeficiencia (tabla 148.1). Cada vez se reconoce más la concurrencia de enfermedades autoinmunes o condiciones inflamatorias e infecciones recurrentes. En la mayoría de los estados se ha instituido la detección de linfopenia de células T en recién nacidos; esto ha llevado a la identificación de algunos bebés con inmunodeficiencia antes de cualquier manifestación clara, pero se limita a las deficiencias de células T. Pistas adicionales de la presencia de una inmunodeficiencia son: retraso del crecimiento con o sin diarrea crónica, infecciones persistentes tras recibir vacunas de microorganismos vivos y candidiasis oral o cutánea crónica (tablas 148.2 y 148.3).

Con más de 300 inmunodeficiencias primarias distintas, para enfocar el diagnóstico y las pruebas apropiadas, a menudo es útil considerar cinco categorías: trastornos de células T, trastornos de células B y anticuerpos, trastornos del complemento, trastornos fagocíticos y trastornos de células asesinas naturales (tabla 148.4 y fig. 148.1).

La evaluación inicial de la función inmunológica incluye una exhaustiva historia clínica, exploración física y historia familiar (tabla 148.5). Más de diez inmunodeficiencias están ligadas al cromosoma X y un número creciente son autosómicas dominantes con expresividad variable y/o penetrancia incompleta. Se debe prestar especial atención a los signos físicos de la enfermedad autoinmune o a los efectos finales de las infecciones recidivantes en los órganos afectados. El historial de infecciones debe incluir la edad de inicio, la gravedad, las ubicaciones involucradas y la evaluación de la causa microbiana subyacente. Las infecciones virales, bacterianas, fúngicas y micobacterianas requieren distintos brazos del sistema inmunológico para su erradicación; por tanto, la identificación de las causas microbiológicas de la infección puede ser extremadamente útil para definir los estados de deficiencia en personas con inmunodeficiencias primarias.

La mayoría de los defectos inmunitarios pueden excluirse con un coste mínimo eligiendo de forma adecuada las pruebas de detección selectiva, que deben ser muy informativas, fiables y coste-efectivas (tabla 148.6 y figs. 148.2 y 148.3). El hemograma completo (HC), con recuento diferencial, es el estudio inicial si se considera la neutropenia, pero está menos reconocido como prueba de cribado para defectos de las células T. La linfopenia se observa en la mayoría de los defectos de células T. Si el recuento de neu-

trófilos del niño aparece elevado de forma persistente sin ningún signo de infección, debe sospecharse una deficiencia en la adhesión leucocitaria. Los recuentos normales de linfocitos son más elevados en los niños pequeños que en épocas posteriores de la vida (fig. 148.4). El conocimiento de los valores normales de los recuentos absolutos de los linfocitos a diferentes edades en la lactancia y la infancia es crucial para detectar defectos de los linfocitos T. Las pruebas adicionales, aparte del HC, incluyen la ausencia de cuerpos de Howell-Jolly, lo cual es un argumento en contra de la asplenia congénita. El recuento y tamaño normales de las plaquetas excluyen el síndrome de Wiskott-Aldrich. Cuando se sospecha inmunodeficiencia, obtener los niveles de IgG, IgA, IgM e IgE puede ser una estrategia útil, debido a que los defectos de los anticuerpos son el tipo más común de inmunodeficiencias. Los niveles de inmunoglobulinas deben interpretarse dentro de un contexto de los datos normativos específicos para cada edad.

#### PRUEBAS AVANZADAS

Las pruebas adicionales deben centrarse y basarse en el fenotipo y la categoría de deficiencia inmunológica que se sospecha (tabla 148.7; v. figs. 148.2 y 148.3). En los pacientes con infecciones sinopulmonares recidivantes en los cuales se sospeche un defecto de los anticuerpos, poner especial atención en las pruebas de anticuerpos puede ser revelador. De forma adicional a los niveles de Ig, se debe también perseguir la respuesta a las vacunas en este contexto. Un pequeño pero significativo subgrupo de pacientes con deficiencias de anticuerpos tendrá niveles de Ig normales pero un funcionamiento anómalo, como se puede detectar por la baja respuesta a las vacunas que presentan. Cuando se detecta hipogammaglobulinemia es importante determinar si es primaria o secundaria. Los pacientes que reciben corticoides o que presentan estados de pérdida de proteínas (síndrome nefrótico, enteropatía con pérdida de proteínas) tienen a menudo concentraciones séricas bajas de IgG, pero producen una respuesta normal a las vacunas. Por ello, si el nivel de las Ig es bajo, es crucial antes de comenzar el tratamiento con reemplazo inmunoglobulínico medir los títulos de anticuerpos frente a las vacunas. Los títulos de anticuerpos no son interpretables después de que el paciente ha recibido una transfusión sanguínea, plasma fresco congelado o terapia inmunoglobulínica.

Una prueba útil de la función del linfocito B es determinar la presencia y el título de **isohemaglutininas**, o anticuerpos naturales frente a los antígenos polisacáridos de los hematíes de los tipos A y B. Esta prueba mide sobre todo los anticuerpos IgM. Las isoantihemaglutininas pueden faltar normalmente en el primero o dos primeros años de vida, y siempre faltan si el paciente tiene el tipo sanguíneo AB.

Como la mayoría de los lactantes y niños están vacunados de difteria-tétanos-toxina ferina (dTP), *Haemophilus influenzae* conjugado del tipo b y vacunas de conjugados neumocócicos, a menudo es útil estudiar la presencia de anticuerpos específicos frente a la difteria, el tétanos, el fosfato de polirribosa de *H. influenzae* y los antígenos neumocócicos. Si los títulos son bajos, la medida de los anticuerpos frente a los toxoides tétánico o diftérico antes de pasadas 2-8 semanas de una dosis de recuerdo infantil de dTP o dT es útil para evaluar la capacidad de formar anticuerpos IgG frente a antígenos proteínicos. Para evaluar la capacidad del paciente de responder a antígenos polisacáridos pueden medirse anticuerpos antineumocócicos antes de pasadas 4-8 semanas de la vacunación con 23-valentes no conjugadas de polisacárido neumocócico en pacientes de 2 años o más. Los anticuerpos detectados en estas pruebas son el isotipo IgG. Estos estudios de anticuerpos pueden realizarse en diferentes laboratorios, pero es importante elegir uno fiable y usar el mismo laboratorio para los títulos previos y posteriores a la vacunación.

Los pacientes con defectos en la maduración de las células B debido a defectos por cambio de clase no producen IgA ni IgG de forma normal. La IgM está normal o elevada. La respuesta a las vacunas es baja de forma homogénea. Si la respuesta de los anticuerpos a las vacunas es normal y los niveles de IgG son bajos, deben realizarse estudios para evaluar una posible pérdida de inmunoglobulinas por la vía urinaria o el tubo digestivo (síndrome nefrótico, enteropatías con pérdida de proteínas, linfangiectasia intestinal). Otro factor de confusión común es el uso de rituximab o corticoides, lo que lleva a la hipogammaglobulinemia. Las concentraciones séricas muy altas de una o más clases de Ig hacen pensar en una infección por el VIH, una enfermedad granulomatosa crónica, inflamación crónica o un síndrome linfoproliferativo autoinmunitario.

**Tabla 148.1** Predisposición a infecciones específicas en los seres humanos

MICROORGANISMO PATÓGENO	PRESENTACIÓN	GEN/REGIÓN CROMOSÓMICA AFECTADA	COMENTARIOS
<b>BACTERIAS</b>			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Enfermedad invasora	<i>IRAK4, MyD88, C1QA, C1QB, C1QC, C4A<sup>+</sup>C4B, C2, C3</i>	También sensible a otras bacterias encapsuladas
<i>Neisseria</i>	Enfermedad invasora	<i>C5, C6, C7, C8A, C8B, C8G, C9, properdina</i>	Enfermedad recidivante común
<i>Burkholderia cepacia</i>	Enfermedad invasora, sin invasión pulmonar	<i>CYBB, CYBA, NCF1, NCF2</i>	También sensible a infecciones fúngicas y por estafilococo
<i>Nocardia</i>	Enfermedad invasiva	<i>CYBB, CYBA, NCF1, NCF2</i>	También sensible a infecciones estafilocócicas y fúngicas
<b>VIRUS</b>			
Micobacterias	Normalmente micobacterias no tuberculosas	IL12B, IL12RB1, IKBKG, IFNGR1, IFNGR2, STAT1 (pérdida de función)	También sensible a infecciones por <i>Salmonella typhi</i>
Virus del herpes simple	Encefalitis por herpes simple	TRAF3, TRIF, TBK, UNC93B1, TLR3, STAT1	El año de inicio se encuentra normalmente fuera del periodo neonatal
Virus de Epstein-Barr	Mononucleosis infecciosa grave, síndrome hemofagocítico	SH2D1A, XIAP, ITK, CD27, PRF1, STXBP2, UNC13D, LYST, RAB27A, STX11, AP3B1	Mononucleosis fulminante, trastornos linfoproliferativos malignos y no malignos, gammaglobulinemia, autoinmunidad
Papilomavirus	Verrugas	RHOH, EVER1, EVER2, CXCR4, DOCK8, GATA2, STK4, SPINK5	Las verrugas progresan a menudo a pesar de la terapia
Susceptibilidad global a las infecciones víricas	Infecciones virales progresivas graves	Todo tipo de deficiencias inmunes graves combinadas, IFNAR2	La presentación depende del virus y del órgano infectado
<b>HONGOS</b>			
<i>Candida</i>	Candida mucocutánea	AIRE, STAT1 (ganancia de función), CARD9, STAT3, IL17F, IL17RC, IL17RA, ACT1	Las deficiencias de AIRE se asocian con endocrinopatías y STAT1 (GOF) se asocia con autoinmunidad
Dermatofito <i>Aspergillus</i>	Invasión de tejido	CARD9	Autosomal recesivo
Hongos ambientales	Infecciones profundas	CYBB, CYBA, NCF1, NCF2	
	Infecciones profundas	CYBB, CYBA, NCF1, NCF2, GATA2, STAT1 (ganancia de función)	
		CD40L	

**Tabla 148.2** Patrones clínicos característicos en algunas enfermedades por inmunodeficiencias primarias

MANIFESTACIONES	DIAGNÓSTICO
<b>EN RECIÉN NACIDOS Y LACTANTES PEQUEÑOS (0-6 MESES)</b>	
Hipocalcemia, cara y pabellones auriculares inusuales, cardiopatía Desprendimiento tardío del cordón umbilical, leucocitosis, infecciones recurrentes	Síndrome de delección 22q11.2, anomalía de DiGeorge Defecto de la adhesión del leucocito
Candidiasis oral persistente, retraso del crecimiento, neumonía, diarrea Heces sanguinolentas, otorrea, eczema atópico	Inmunodeficiencia combinada grave Síndrome de Wiskott-Aldrich
<b>EN LACTANTES Y NIÑOS PEQUEÑOS (6 MESES-5 AÑOS)</b>	
Abscesos estafilocócicos recurrentes, neumonía estafilocócica con formación de neumatoceles, cara tosca, dermatitis pruriginosa Candidiasis oral, distrofia ungueal, endocrinopatías Estatura corta, pelo fino, varicela grave Albinismo oculocutáneo, infección recurrente, síndrome hemofagocítico	Síndrome de hiper-IgE, deficiencia PGM3 Poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis, displasia ectodérmica Hipoplasia de cartílago y pelo con enanismo de miembros cortos Síndrome de Chédiak-Higashi, síndrome de Griscelli, síndrome de Hermansky-Pudlak

La medida de las subclases de IgG es raramente útil para evaluar la función inmunitaria en los niños pequeños con infecciones recidivantes. Los niños pequeños están fuertemente regulados desde el punto de vista del desarrollo, con una producción muy variable en la primera infancia. Resulta difícil conocer el significado biológico de las diferentes deficiencias leves a moderadas de las subclases de IgG, sobre todo cuando se han descrito ausencias totales de IgG1, IgG2, IgG4 y/o IgA1 en individuos completamente asintomáticos debido a delecciones genéticas de las cadenas pesadas de Ig. Muchos niños sanos que tienen concentraciones bajas de IgG2 responden de forma normal a los抗原os polisacáridos cuando se les vacuna. En niños más mayores y adultos, una IgG2 baja puede ser un antecedente encontrado antes de evolucionar a una **inmunodeficiencia común variable (IDCV)**. Las respuestas específicas a vacunas suelen ser mucho más útiles que las determinaciones de las subclases de IgG.

A los pacientes que tienen **agammaglobulinemia** se les debe contar los linfocitos B sanguíneos mediante **citometría de flujo** utilizando anticuerpos monoclonales frente a抗原os CD específicos del linfocito B, habitual-

mente CD19 o CD20. Por lo general, alrededor del 5-10% de los linfocitos circulantes son linfocitos B. Estas células faltan en la agammaglobulinemia ligada al X (ALX) y en distintas enfermedades autosómicas recesivas muy inusuales, pero están habitualmente presentes en la IDCV, el déficit de IgA y los síndromes con hipergammaglobulinemia M. Esta distinción es importante porque los niños con hipogammaglobulinemia por ALX e IDCV pueden tener diferentes problemas clínicos y los dos trastornos implican claramente patrones de herencia diferentes. Los pacientes con IDCV tienen más problemas relacionados con las enfermedades autoinmunitarias y la hiperplasia linfoide. Las pruebas moleculares para la ALX y otros defectos de los linfocitos B (cap. 150.1) están indicadas en casos de pacientes que carecen de antecedentes familiares para ayudar a hacer el consejo genético.

Los **linfocitos T** y las **subpopulaciones de estos linfocitos** puedenarse mediante **citometría de flujo** utilizando anticuerpos monoclonales conjugados con pigmentos que reconocen抗原os CD presentes en los linfocitos T (es decir, el CD2, el CD3, el CD4 y el CD8). Esta es una prueba particularmente importante que debe realizarse en cualquier lactante

**Tabla 148.3** Ayudas clínicas al diagnóstico de la inmunodeficiencia

SUGERENTE DE DEFECTO DE LAS CÉLULAS B (INMUNODEFICIENCIA HUMORAL)	SUGERENTE DE DISFUNCIÓN DE MACRÓFAGOS
Infecciones bacterianas recidivantes de las vías respiratorias superiores e inferiores	Infección micobacteriana atípica diseminada, infección recidivante por <i>Salmonella</i>
Infecciones cutáneas recidivantes, meningitis, osteomielitis secundaria a bacterias encapsuladas ( <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> )	Infección fatal después de la vacunación con BCG
Parálisis después de la vacunación con poliovirus atenuado vivo	Síndromes congénitos con inmunodeficiencia
Niveles reducidos de inmunoglobulinas	Ataxia-telangiectasia: ataxia, telangiectasia
SUGERENTE DE DEFECTO DE CÉLULAS T (INMUNODEFICIENCIA COMBINADA)	Síndrome poliglandular autoinmune: hipofunción de uno o más órganos endocrinos, candidiasis mucocutánea crónica
Enfermedad sistémica después de la vacunación con cualquier virus vivo o bacilo Calmette-Guérin (BCG)	Hipoplasia del cartílago-cabello: enanismo con extremidades cortas, pelo escaso, neutropenia
Complicación inusual potencialmente mortal después de la infección con virus benignos (neumonía de células gigantes con sarampión; neumonía por varicela)	Síndrome de Wiskott-Aldrich: trombocitopenia, género masculino, eczema
Candidiasis oral crónica después de los 6 meses de edad	Síndrome de Chédiak-Higashi: albinismo oculocutáneo, nistagmo, infecciones bacterianas recidivantes, neuropatías periféricas
Candidiasis mucocutánea crónica	Síndrome de DiGeorge (síndrome de delección 22q): facies inusual, defecto cardíaco, hipocalcemia
Enfermedad de injerto contra huésped después de una transfusión de sangre	SUGERENTE DE ASPLENIA
Reducción de los recuentos de linfocitos para la edad	Heterotaxia, cardiopatía congénita compleja, cuerpos Howell-Jolly en frotis de sangre, anemia drepanocítica
Niveles bajos de inmunoglobulinas	
Ausencia de ganglios linfáticos y amígdalas	
Timo pequeño	
Diarrea crónica	
Retraso en el desarrollo	
Infecciones recidivantes con organismos oportunistas	

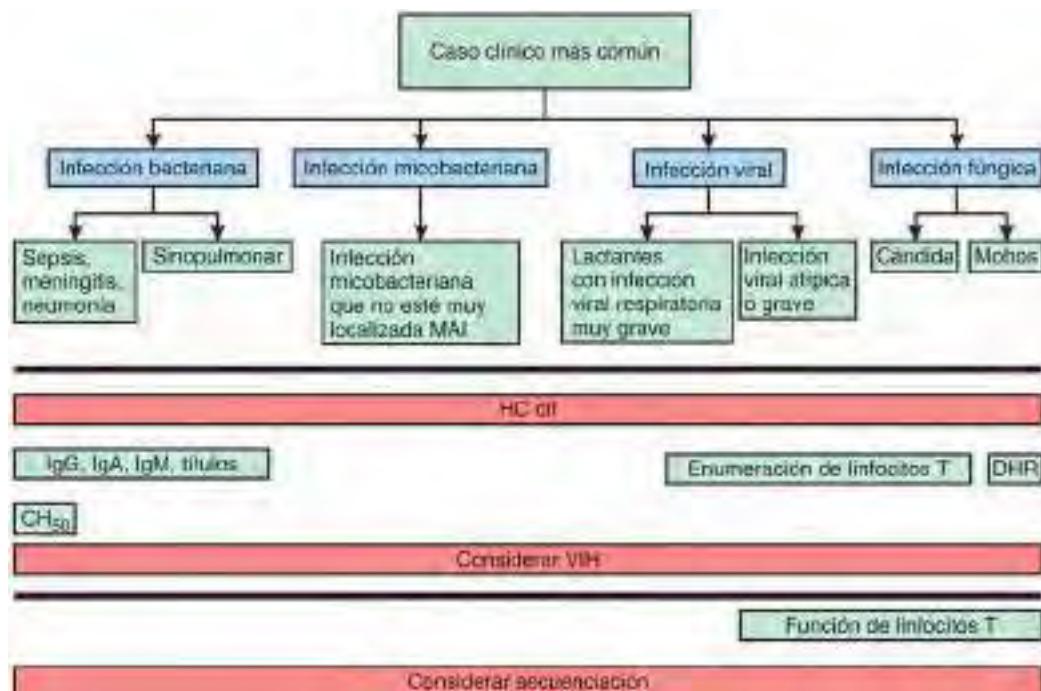
De Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al, editores: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis*, Philadelphia, 2018, Elsevier, p 750.

**Tabla 148.4** Manifestaciones características de las enfermedades por inmunodeficiencia primaria

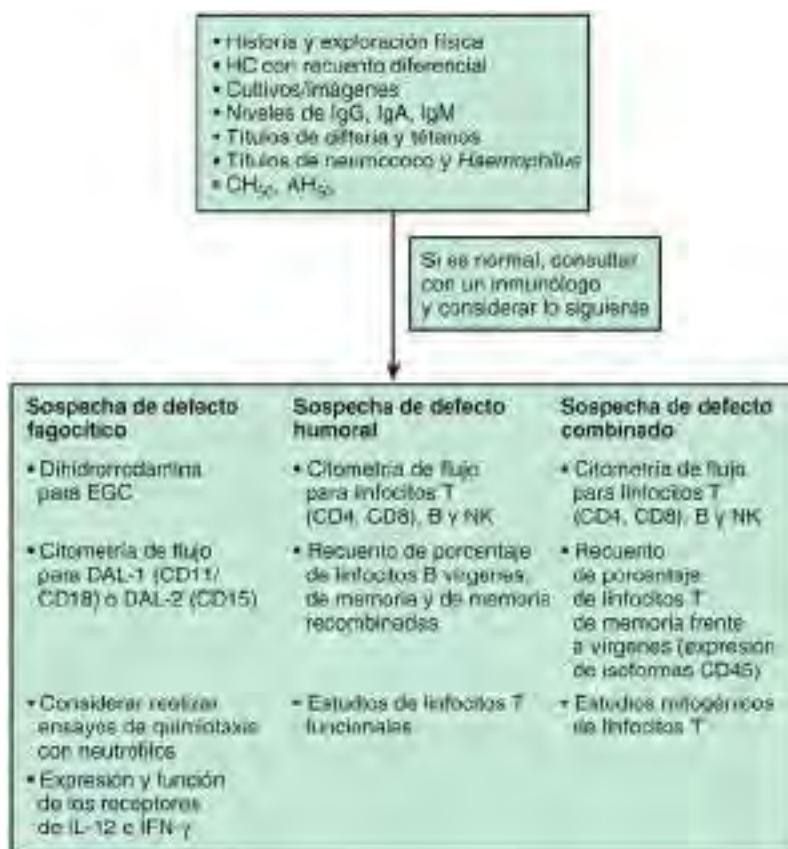
CARACTERÍSTICA	DEFECTO PREDOMINANTE DE LINFOCITO T	DEFECTO PREDOMINANTE DE LINFOCITO B	DEFECTO DE GRANULOCITOS	DEFECTO CITOLÍTICO	DEFECTO DEL COMPLEMENTO
Edad al comienzo de la infección	Comienzo temprano, habitualmente a los 2-6 meses	Comienzo después de reducción de anticuerpos maternos, habitualmente pasados los 5-7 meses, infancia tardía a fase adulta	Más frecuentemente, comienzo temprano	Generalmente comienzo en la infancia	Comienzo a cualquier edad
Microorganismos patógenos específicos	Bacterias: bacterias grampositivas y gramnegativas y micobacterias frecuentes  Virus: CMV, VEB, adenovirus, parainfluenza 3, varicela, enterovirus  Hongos: <i>Candida</i> y <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Bacterias: neumococos, estreptococos, estafilococos, <i>Haemophilus</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Mycoplasma</i>  Virus: enterovirus*	Bacterias: estafilococos, <i>Serratia</i> , <i>Salmonella</i> , micobacterias  No generalmente	No normalmente  CMV, VEB	Bacteria: organismos encapsulados (C1, C4, C2, C3), <i>Neisseria</i> (FP, FD, FH, FI, C3, C5, C6, C7, C8, C9)  No generalmente
Órganos afectados	Candidiasis mucocutánea extensa, pulmones, detención del crecimiento, diarrea prolongada	Infecciones sinopulmonares recurrentes, síntomas digestivos crónicos, malabsorción, artritis, meningoencefalitis por enterovirus*	Piel: abscesos, impétigo, celulitis  Ganglios linfáticos: adenitis supurativa  Cavidad oral: gingivitis, úlceras bucales  Órganos internos: abscesos, osteomielitis	El síndrome hemofagocítico puede afectar a cualquier órgano	Infecciones profundas o sistémicas
Manifestaciones especiales	Enfermedad de injerto contra huésped causada por linfocitos T maternos o transfusión de sangre no irradiada  BCG o varicela diseminadas tras vacunación  Autoinmunidad común en defectos moderados de las células T	Autoinmunidad Neoplasia maligna linforreticular: linfoma, timoma	Unión prolongada del cordón umbilical, mala curación de las heridas	SLE (C1, C4, C2), glomerulonefritis (C3), síndrome hemolítico urémico atípico (FH, FI, MPC, C3, FB)	

\*Agammaglobulinemia ligada al X (Bruton).

BCG, bacilo de Calmette-Guérin; CMV, citomegalovirus; LES, lupus eritematoso sistémico; VEB, virus de Epstein-Barr.



**Fig. 148.1** Algoritmo de pruebas diagnósticas para las enfermedades por inmunodeficiencias primarias. Los casos clínicos más comunes se enumeran en la parte superior. El primer nivel de pruebas se encuentra debajo de cada categoría entre las líneas oscuras. El segundo nivel de pruebas se encuentra debajo de la segunda línea oscura. DHR, dihidrorrodamina; HC, hemograma completo; MAI, infección por *Micobacterium avium* intracelular.



**Fig. 148.2** Estudios iniciales y de seguimiento de pacientes con sospecha de inmunodeficiencia. Se recomienda consultar con un inmunólogo clínico para guiar las pruebas avanzadas e interpretar los resultados. DAL, deficiencia de la adhesión del leucocito; EGC, enfermedad granulomatosa crónica; HC, hemograma completo; IFN, interferón; IL, interleucina; NK, linfocitos natural killer. (De Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al, editors: Nelson pediatric symptom-based diagnosis, Philadelphia, 2018, Elsevier, p 753.)

**Tabla 148.5** Características físicas especiales asociadas a las enfermedades por inmunodeficiencia

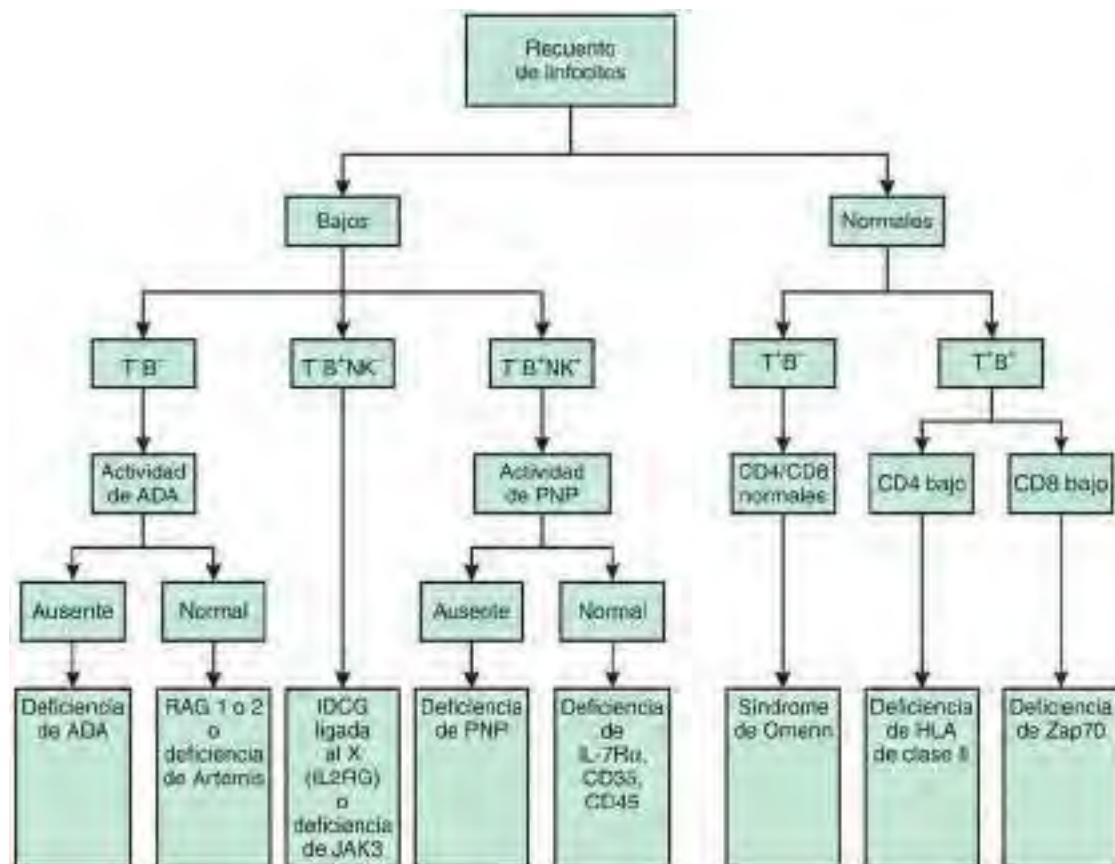
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	TRASTORNOS
<b>CUTÁNEAS</b>	
Eczema	Síndrome de Wiskott-Aldrich, IPEX, síndromes de hipergammaglobulinemia E, síndromes con hipereosinofilia, deficiencia de IgA
Pelo escaso o hipopigmentado	Hipoplasia de pelo y cartílago, síndrome de Chédiak-Higashi, síndrome de Griscelli
Telangiectasias oculares	Ataxia-telangiectasia
Albinismo oculocutáneo	Síndrome de Chédiak-Higashi
Dermatitis grave	Síndrome de Omenn
Eritrodermia	Síndrome de Omenn, IDCG, enfermedad de injerto contra huésped, síndrome de Comel-Netherton
Abscesos recurrentes con neumatoceles pulmonares	Síndrome de hiper-IgE
Granulomas recurrentes en órganos o abscesos, en especial en pulmón, hígado o recto	EGC
Abscesos o celulitis recurrentes	EGC, síndrome de hiper-IgE, defecto de adhesión del leucocito
Granulomas cutáneos	Telangiectasia atáxica, IDCG, IDCV, deficiencia de RAG
Úlceras orales	EGC, IDCG, neutropenia congénita
Periodontitis, gingivitis, estomatitis	Defectos del neutrófilo
Candidiasis oral o ungueal	Defectos de linfocitos T, defectos combinados (IDCV); candidiasis mucocutánea; síndromes de hiper-IgE; deficiencias de IL-12, IL-17, IL-23; deficiencia de CARD9; deficiencia de STAT1
Vitílico	Defectos de linfocitos B, candidiasis mucocutánea
Alopecia	Defectos de linfocitos B, candidiasis mucocutánea
Conjuntivitis crónica	Defectos de linfocitos B
<b>EXTREMIDADES</b>	
Acropaquias	Enfermedad pulmonar crónica causada por defectos de anticuerpos
Artritis	Defectos de anticuerpos, síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de hiper-IgM
<b>ENDOCRINOLÓGICAS</b>	
Hipoparatiroidismo	Síndrome de DiGeorge, candidiasis mucocutánea
Endocrinopatías (autoinmunitarias)	Candidiasis mucocutánea
Diabetes, hipotiroidismo	IPEX y síndromes de tipo IPEX
Deficiencia de hormona de crecimiento	Agammaglobulinemia ligada al X
Disgenesia gonadal	Candidiasis mucocutánea
<b>SANGUÍNEAS</b>	
Anemia hemolítica	Defectos de linfocitos B y T, SLPA
Trombocitopenia, plaquetas pequeñas	Síndrome de Wiskott-Aldrich
Neutropenia	Síndrome de hiper-IgM, variante de Wiskott-Aldrich, EGC
Trombocitopenia inmunitaria	Defectos de linfocitos B, SLPA
<b>ESQUELÉTICAS</b>	
Enanismo de miembros cortos	Enanismo de miembros cortos con defectos de linfocitos T o B
Displasia ósea	Deficiencias de ADA, hipoplasia de cartílago y hueso

ADA, adenosina desaminasa; EGC, enfermedad granulomatosa crónica; IDCG, inmunodeficiencia combinada grave; IDCV, inmunodeficiencia común variable; IPEX, alteración de la regulación inmunitaria, poliendoocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X; SLPA, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario.

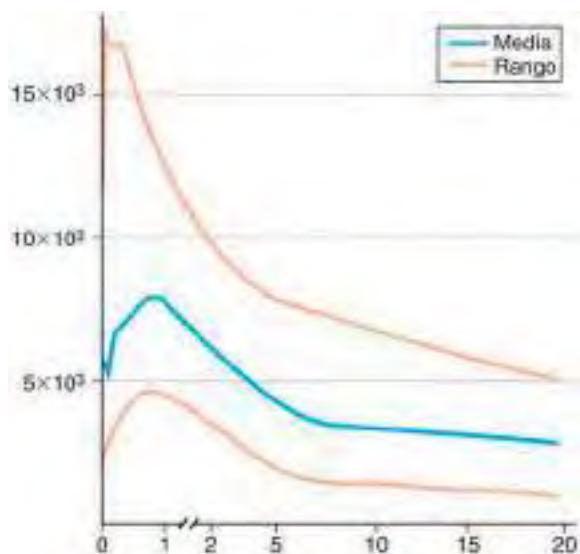
De Goldman L, Ausiello D: *Cecil textbook of medicine*, ed 22, Philadelphia, 2004, Saunders, p 1599.

**Tabla 148.6** Pruebas inmunológicas de detección inicial en el niño con infecciones recurrentes

<b>RECUENTO SANGUÍNEO COMPLETO, DIFERENCIAL Y TASA DE SEDIMENTACIÓN DE ERITROCITOS</b>	<b>PRUEBAS DE DETECCIÓN DE DEFECTOS DE CÉLULAS T</b> Recuento absoluto de linfocitos (los resultados normales van en contra del defecto de células T) Recuento absoluto de neutrófilos (los resultados normales van en contra de la neutropenia congénita o adquirida y [normalmente] ambas formas de deficiencia de la adhesión leucocitaria, en las cuales se presentan recuentos elevados incluso entre infecciones) Recuento de plaquetas (el resultado normal excluye el síndrome de Wiskott-Aldrich) Cuerpos Howell-Jolly (la ausencia va en contra de la asplenia) Tasa de sedimentación de eritrocitos (el resultado normal indica que es improbable que haya una infección bacteriana o micótica crónica)	<b>PRUEBAS DE DETECCIÓN DE DEFECTOS CELULARES FAGOCÍTICOS</b> Microscopia (anómala en algunas neutropenias) Ensayo de ráfagas respiratorias (anómala en la enfermedad granulomatosa crónica)	<b>PRUEBA DE DETECCIÓN DE LA DEFICIENCIA DEL COMPLEMENTO</b> $CH_{50}$ (casi ausente en la vía clásica y en las deficiencias de los componentes terminales) $AH_{50}$ (casi ausente en la vía alternativa y en las deficiencias de los componentes terminales)
<b>PRUEBAS DE DETECCIÓN DE DEFECTOS DE LAS CÉLULAS B</b> IgG, IgA, IgM (bajo en la mayoría de los defectos de los anticuerpos) Isohemaglutininas (baja en agammaglobulinemia) Títulos de anticuerpos: tétanos, difteria, <i>Haemophilus influenzae</i> y neumococo (bajo en la mayoría de los defectos de los anticuerpos)			



**Fig. 148.3** Algoritmo para evaluar las deficiencias más comunes de la inmunidad celular. ADA, adenosina deaminasa; PNP, purina nucleósido fosforilasa. (De Leung DYM, Szeffler SJ, Bonilla FA, et al, editors: Pediatric allergy: principles and practice, ed 3, St Louis, 2016, Elsevier, p. 68.)



**Fig. 148.4** Número absoluto de linfocitos en un sujeto normal durante la maduración. (Gráfica de datos tomada de Altman PL: Blood and other body fluids. Prepared under the auspices of the Committee on Biological Handbooks, Washington, DC, 1961, Federation of American Societies for Experimental Biology.)

linfopénico, porque los linfocitos T CD3+ suelen constituir el 70% de los linfocitos periféricos. En lo que se refiere al tipo molecular, los lactantes con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) son incapaces de producir linfocitos T, de manera que son linfopénicos en el momento del nacimiento. La citometría de flujo en los lactantes con sospecha de IDCG también debe incluir anticuerpos monoclonales frente a los linfocitos T vírgenes (CD45RA) y de memoria (CD45RO). En los lactantes normales, más del

95% de los linfocitos T son linfocitos T CD45RA+ (vírgenes). Si el lactante tiene una IDCG podrían detectarse linfocitos T maternos transferidos a través de la placenta mediante citometría de flujo, pero deberían ser sobre todo linfocitos T CD45RO+. La IDCG es una urgencia pediátrica que puede tratarse con éxito mediante un trasplante de células madre hematopoyéticas en más del 90% de los casos si se diagnostica antes de que se produzcan infecciones graves e intratables. En general, hay alrededor del doble de linfocitos T CD4+ (cooperadores) que de CD8+ (citotóxicos). Debido a que algunas inmunodeficiencias graves tienen linfocitos T con fenotipo normal, las pruebas de función del linfocito T pueden ser de utilidad. Los linfocitos T pueden estimularse directamente con **mitógenos** como la fitohemaglutinina, la concanavalina A o el mitógeno *Phytolacca americana*. Tras 3-5 días de incubación con el mitógeno se mide la proliferación de linfocitos T. Otros estimuladores que pueden utilizarse para evaluar la función del linfocito T en el mismo tipo de análisis son los antígenos (*Candida* o toxoide tetánico) y células alógenas.

Los **linfocitos natural killer (NK)** pueden contarse mediante citometría de flujo usando anticuerpos monoclonales frente a los antígenos CD específicos de estos linfocitos CD16 y CD56. La función NK se evalúa midiendo la destrucción de las células diana y la citometría de flujo para CD107a, un marcador de desgranulación.

La **enfermedad granulomatosa crónica** debe sospecharse en todo paciente que presente abscesos estafilocócicos recidivantes o infecciones por hongos. La enfermedad granulomatosa crónica puede evaluarse mediante pruebas de detección sistemática que midan el estallido respiratorio del neutrófilo tras la estimulación con éster de forbol. Los **deficiencias de la adhesión de los leucocitos (DAL)** pueden diagnosticarse fácilmente mediante análisis citométricos de flujo de linfocitos o neutrófilos sanguíneos, empleando anticuerpos monoclonales frente a CD18 o CD11 (DAL-1) o frente a CD15 (DAL-2). Los **defectos de neutrófilos** están normalmente asociados a neutropenia con anomalías morfológicas que se pueden observar al microscopio. Por tanto, un HC con diferencial, evaluación microscópica y la citometría de flujo descrita anteriormente, a menudo dan como resultado un diagnóstico. Esto mismo no es aplicable a **defectos de macrófagos**, que se encuentran generalmente asociados con susceptibilidad a micobacterias, y las pruebas requieren análisis funcionales avanzados o secuenciación.

**Tabla 148.7** Pruebas de laboratorio en inmunodeficiencia

PRUEBAS DE CRIBADO	PRUEBAS AVANZADAS	PRUEBAS DE INVESTIGACIÓN O ESPECIALES
<b>DEFICIENCIA DE LINFOCITO B</b> Concentraciones de IgG, IgM, IgA e IgE Títulos de isoanticuerpos Respuesta de Ac a抗原os de vacunas (p. ej., tétanos, difteria, neumococos, <i>Haemophilus influenzae</i> )	Número de linfocitos B (CD19 o CD20) Respuestas de Ac a vacunas de refuerzo o vacunas nuevas	Fenotipificación avanzada de linfocitos B Biopsias (p. ej., ganglios linfáticos) Respuesta de Ac a抗igenos especiales (p. ej., bacteriófago $\phi$ X174), análisis de mutación
<b>DEFICIENCIAS DE LINFOCITO T</b> Recuento de linfocitos Radiografía de tórax para estudio de tamaño del timo* TREC	Número de subgrupos de linfocitos T (CD3, CD4, CD8) Respuesta proliferativa a mitógenos,抗igenos, células alógenas Análisis de la delección 22q11.2	Citometría de flujo avanzada Análisis enzimáticos (p. ej., ADA, PNP) Análisis de la mutación, estudios de activación de linfocitos T
<b>DEFICIENCIA DE FAGOCITOS</b> Recuento y forma de leucocitos Análisis de estallido respiratorio	Análisis de moléculas de adhesión (p. ej., CD11b/CD18, ligando de selectina) Análisis de mutación	Análisis de mutación Análisis de la función de los macrófagos
<b>DEFICIENCIA DEL COMPLEMENTO</b> Actividad CH <sub>50</sub>	AH <sub>50</sub> , actividad	Análisis de componentes específicos

\*Solo en lactantes.

Ac, anticuerpo; ADA, adenosina desaminasa; C, complemento; CH, complemento hemolítico; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; HLA, antígeno leucocitario humano; Ig, inmunoglobulina; MPO, mieloperoxidasa; NADPH, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; PNP, purina nucleósido fosforilasa; TREC, círculo de escisión de reordenamiento del receptor del linfocito T;  $\phi$ X, antígeno de fago.

Cuando las infecciones invasivas por organismos encapsulados o *Neisseria* llevan a sospechar un defecto en el complemento, se debe obtener un **análisis de CH<sub>50</sub>**. Este análisis biológico mide la integridad de toda la vida del complemento y ofrece resultados anómalos si la vía clásica o los componentes finales están desapareciendo. Los déficits génicos del sistema del complemento habitualmente tienen un CH<sub>50</sub> casi ausente, aunque la causa más frecuente de un CH<sub>50</sub> bajo es un transporte inadecuado de la muestra. Las proteínas del complemento son extremadamente lábiles y deben ser transportadas en hielo. Los ensayos de factores específicos están disponibles en los laboratorios de referencia. Entre las causas raras de susceptibilidad a *Neisseria* se incluyen los defectos en la vía alternativa del complemento, y la prueba para este defecto es el **análisis de AH<sub>50</sub>**. Es importante identificar la deficiencia de un componente específico en el tipo de herencia para el consejo genético. El déficit de properdina está ligado al cromosoma X, y otras deficiencias son autosómicas recesivas o autosómicas dominantes.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Sección 2

# Los sistemas de linfocitos T, B y natural killer

## Capítulo 149

# Desarrollo y función linfocitarios

Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

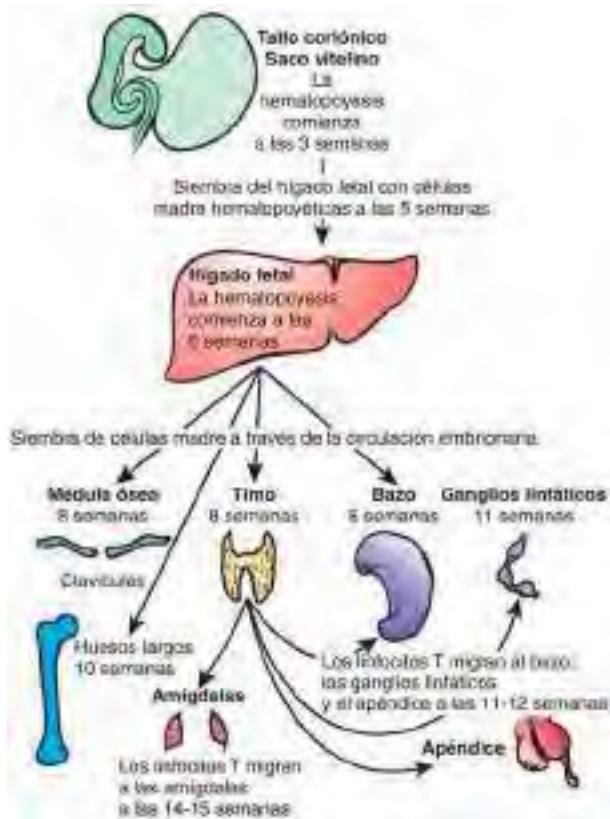
inmunitario. El **sistema inmunitario** de los vertebrados integra dos mecanismos de respuesta fundamentales. La **inmunidad innata (espontánea)** es rápida y utiliza receptores codificados en la línea germinal. Las defensas innatas comprenden respuestas intrínsecas de las células a infecciones virales, respuestas leucocitarias a patógenos y mediadores solubles como las proteínas del complemento. La **inmunidad adquirida (adaptativa)** es específica para las células T y B. Estas células se someten a la recombinación del ADN para generar receptores y requieren un proceso de educación para minimizar las células autorreactivas. Además, hay subconjuntos de linfocitos que son innatos por naturaleza y que no requieren recombinación del ADN o utilizan un solo evento de recombinación para generar un receptor monoespecífico.

## LINFOPOYESIS EN EL FETO

Las células madre hematopoyéticas pluripotenciales aparecen primero en el saco uterino a las 2,5-3 semanas de edad gestacional, emigran al hígado fetal en la 5.<sup>a</sup> semana de gestación y después residen en la médula ósea, donde permanecen durante toda la vida (fig. 149.1). Las células madre linfocitarias se desarrollan y se diferencian a los linfocitos T, B o *natural killer* (NK), según los órganos o tejidos a los cuales se dirigen las células madre. El desarrollo de los **órganos linfáticos primarios** (timo y médula ósea) comienza en la mitad del primer trimestre de gestación y evoluciona con rapidez. El desarrollo de los **órganos linfáticos secundarios** (bazo, ganglios linfáticos, amígdalas, placas de Peyer y lámina propria) acontece poco después. Estos órganos continúan sirviendo de zonas de diferenciación de los linfocitos T, B y NK a partir de las células madre a lo largo de la vida. La organogénesis inicial y la diferenciación continua de células son el resultado de la interacción de una gran cantidad de moléculas de superficie de las células linfocitarias y ambientales y proteínas segregadas por las células implicadas. Los **grupos de diferenciación** (CD, clusters of differentiation) hacen referencia a proteínas celulares (tabla 149.1), mientras que las **citocinas** y **quimiocinas** hacen referencia a mediadores solubles de la función inmune (tabla 149.2).

## Desarrollo y diferenciación del linfocito T

El rudimento tímico primitivo se forma del ectodermo de la tercera hendidura branquial y del endodermo de la tercera bolsa branquial en la 4.<sup>a</sup> semana de gestación. Los rudimentos derecho e izquierdo en la 7.<sup>a</sup>-8.<sup>a</sup> semana se fusionan en la línea media. Los precursores del linfocito T vehiculizados por la sangre desde el hígado fetal comienzan entonces a colonizar el mesénquima peritímico en la 8.<sup>a</sup> semana de gestación y entre las 8-8,5 semanas de gestación se mueven dentro del timo. Las primeras células que entran en el timo se encuentran en la región subcapsular y no expresan CD3, CD4, CD8 ni otro tipo de receptor del linfocito T (TCR). Estos precursores de las células linfocíticas se activan para proliferar y convertirse en timocitos mediante interacciones con el estroma tímico. Las células se detienen en este estadio hasta que reorganizan de forma productiva la cadena  $\beta$  del TCR. La cadena  $\beta$  se une entonces con la cadena sustituta pre-T  $\alpha$ . Este proceso com-



**Fig. 149.1** Patrones de migración de las células madre hematopoyéticas y de los linfocitos maduros durante el desarrollo fetal humano. (De Haynes BF, Denning SM: Lymphopoiesis. En Stamatoyannopoulos G, Nienhuis A, Majerus P, editors: Molecular basis of blood diseases, ed 2, Philadelphia, 1994, Saunders.)

prueba la función de la cadena  $\beta$ , y si se produce la señalización, la reorganización de las cadenas  $\beta$  cesa. En ese momento, el CD4 y el CD8 se expresan simultáneamente (p. ej., son timocitos con doble positividad). Los timocitos corticales fetales están entre las células que se dividen con más rapidez en el cuerpo y aumentan de número más de 100.000 veces en 2 semanas después de que los citoblastos entren en el timo. A medida que estas células proliferan y maduran, migran hacia la parte más profunda de la corteza tímica. Los timocitos con doble positividad empiezan la reordenación eficiente del locus de la cadena  $\alpha$ . El reordenamiento del gen del TCR se produce mediante un proceso en el cual se unen grandes bloques no contiguos de ADN. Los bloques V (**variable**), D (**diversidad**) y J (**unión, joining**) existen en familias de segmentos mínimamente diferentes. Las combinaciones aleatorias de los segmentos dan lugar a una enorme diversidad de TCR que hace posible que los seres humanos reconozcan millones de antígenos diferentes. El reordenamiento de los genes del TCR requiere la presencia de los **genes activadores de recombinasa**, RAG1 y RAG2, así como otros componentes de la recombinasa.

A medida que los timocitos corticales inmaduros comienzan a expresar TCR tiene lugar el proceso de selección positiva y negativa. La **selección positiva** se produce en timocitos inmaduros, reconociendo los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) presentes en las células epiteliales tímicas corticales. Algunas células se seleccionan para madurar y convertirse en células con una sola positividad CD4 o CD8. La **selección negativa** se produce después en la médula tímica en las células del epitelio medular tímico. Las células autorreactivas sufren apoptosis y mueren. Los linfocitos T comienzan a emigrar del timo hasta el bazo, los ganglios linfáticos y el apéndice en las semanas 11.<sup>a</sup>-12.<sup>a</sup> de la vida embrionaria, y a las amígdalas en las semanas 14.<sup>a</sup>-15.<sup>a</sup>. Dejan el timo a través del torrente sanguíneo y se distribuyen por todo el cuerpo, con concentraciones más intensas en las áreas paracorticales de los ganglios linfáticos, las áreas periorientales del bazo y el conducto linfático torácico. Los emigrantes tímicos recientes coexpresan las isoformas de CD45RA y CD62L (L-selectina).

La reordenación del locus del TCR durante el desarrollo intratímico del linfocito T da lugar a la escisión del ADN y los elementos escindidos

forman episomas circulares. Estos **círculos de escisión de la recombinación del TCR** pueden detectarse en los linfocitos T que son emigrantes tímicos recientes. Los círculos de escisión de la recombinación del TCR detectados en gotas secas de sangre recogidas de los lactantes poco después del nacimiento es la prueba de cribado utilizada en los recién nacidos para la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG). En la 12.<sup>a</sup> semana de gestación, los linfocitos T pueden proliferar en respuesta a lectinas vegetales, como la fitohemaglutinina y la concavalina A. Se han encontrado linfocitos T antigeno-específicos en la 20.<sup>a</sup> semana de gestación. Los **corpúsculos (cuerpos) de Hassall**, que son espirales de células epiteliales medulares diferenciadas, se ven por primera vez en la médula tímica en la 16.<sup>a</sup>-18.<sup>a</sup> semana de la vida embrionaria.

### Desarrollo y diferenciación del linfocito B

El desarrollo del linfocito B comienza en el hígado fetal sobre la 7.<sup>a</sup> semana de gestación. Las células madre CD34 del hígado fetal se siembran en la médula ósea de las clavículas en la 8.<sup>a</sup> semana de vida embrionaria y en la de los huesos largos en la 10.<sup>a</sup> semana (v. fig. 149.1). A medida que los linfocitos B se diferencian a partir de los citoblastos primitivos, prosiguen a través de estadios caracterizados por el reordenamiento secuencial de segmentos de genes de inmunoglobulinas para generar un repertorio diverso de receptores para el antígeno. El **prolinfocito B** inicial es el primer descendiente de la célula troncal pluripotencial comprometida en la línea B y en este estadio se reordena primero el locus de la cadena pesada. En el prolinfocito B inicial, los reordenamientos D-J se hacen en los dos cromosomas. En el prolinfocito B final, el segmento V se reordena hacia un segmento génico D-J. La siguiente fase es la del **prelinfocito B**, durante la cual los genes de la cadena ligera de las inmunoglobulinas (Ig) se reordenan. El prelinfocito B se distingue por la expresión de cadenas pesadas  $\mu$  citoplasmáticas pero no de IgM de superficie (IgMs), porque todavía no se ha producido ninguna cadena ligera de inmunoglobulina. Despues viene la fase de **linfocito B inmaduro**, durante la cual los genes de la cadena ligera ya se han reordenado y se expresa IgM pero no IgD. Los linfocitos B inmaduros salen de la médula ósea para dirigirse a los órganos linfoides secundarios. La última fase de desarrollo del linfocito B que no depende del antígeno es el **linfocito B maduro virgen**, que coexpresa IgMs e IgDs. Los prelinfocitos B pueden encontrarse en la vida fetal en la 7.<sup>a</sup> semana de gestación, los linfocitos B IgMs+ e IgGs+ a la 7.<sup>a</sup>-11.<sup>a</sup> semana y los linfocitos B IgDs+ e IgAs+ en la 12.<sup>a</sup>-13.<sup>a</sup> semana. En la 14.<sup>a</sup> semana de vida embrionaria, el porcentaje de linfocitos circulantes que expresan IgMs e IgDs es el mismo que en la sangre del cordón, y algo superior al de la sangre de los adultos.

Los **estadios dependientes del antígeno** del desarrollo del linfocito B son los que se producen tras el estímulo de la célula B madura por un antígeno en los órganos linfoides secundarios. Una vez que la estimulación antigénica ha tenido lugar, los linfocitos B maduros pueden convertirse en linfocitos B de memoria o plasmablastos. Ambos resultados requieren la presencia de linfocitos T colaboradores.

Existen cinco **isotipos de inmunoglobulinas**, que se definen por cadenas pesadas únicas: IgM, IgG, IgA, IgD e IgE. La IgG y la IgM, los únicos isotipos fijadores del complemento, son las inmunoglobulinas más importantes de la sangre y de otros líquidos internos que nos protegen ante microorganismos infecciosos. La IgM se limita sobre todo al compartimento intravascular debido a su gran tamaño, mientras que la IgG está presente en todos los líquidos corporales internos. La IgA es la principal inmunoglobulina protectora de las secreciones externas en los aparatos digestivo, respiratorio y urogenital, pero también está presente en el torrente sanguíneo. La IgE, que se encuentra en líquidos corporales internos y externos, participa en la defensa del anfitrión frente a los parásitos. Pero, debido a los receptores de afinidad alta de la IgE presentes en los basófilos y los mastocitos, la IgE es el principal mediador de las reacciones alérgicas del tipo inmediato. Todavía no está clara la función de la IgD. Existen también **subclases de inmunoglobulinas**, incluidas cuatro subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) y dos subclases de IgA (IgA1 e IgA2). Cada una de estas subclases desempeña funciones biológicas diferentes. Se han observado IgM e IgE en la 10.<sup>a</sup> semana de gestación e IgG en la 11.<sup>a</sup>-12.<sup>a</sup> semana.

Aunque estas fases de desarrollo del linfocito B se han descrito en el contexto de la ontogenia del linfocito B dentro del útero, es importante saber que a lo largo de la vida posnatal continúa el desarrollo de linfocitos B a partir de células madre pluripotenciales. Las células plasmáticas no suelen encontrarse en los tejidos linfáticos del feto hasta la 20.<sup>a</sup> semana de gestación, y luego aparecen muy rara vez debido a que el útero constituye un ambiente estéril. El desarrollo linfóide intestinal ocurre relativamente tarde. Se han hallado placas de Peyer en un número significativo en el 5<sup>o</sup> mes de vida intrauterina y se han visto células plasmáticas en la lámina propia en la 25.<sup>a</sup> semana de gestación. Antes del nacimiento puede haber

Tabla 149.1

Clasificación CD de algunas moléculas de superficie del linfocito

NÚMERO CD	TEJIDO/LÍNEA	FUNCIÓN
CD1	Timocitos corticales; células de Langerhans	Presentación del antígeno a linfocitos RLT- $\gamma\delta$
CD2	Linfocitos T y NK	Se une a LFA-3 (CD58); vía alternativa de activación del linfocito T
CD3	Linfocitos T	Asociado al RLT; transduce señales desde el RLT
CD4	Subgrupo de linfocitos T cooperadores	Receptor para antígenos HLA de la clase II; asociado a tirosina cinasa p56 lck
CD7	Linfocitos T y NK y sus precursores	Mitogénico para linfocitos T
CD8	Subgrupo de linfocitos T citotóxicos; también en el 30% de linfocitos NK	Receptor para antígenos HLA de la clase I; asociado a tirosina cinasa p56 lck
CD10	Progenitores del linfocitos B	Escisión de péptidos
CD11a	Linfocitos T, B y NK	Con CD18, ligando para ICAM 1, 2 y 3
CD11b, c	Linfocitos NK	Con CD18, receptores para C3bi
CD16	Linfocitos NK	FcR para IgG
CD19	Linfocitos B	Regula la activación del linfocito B
CD20	Linfocitos B	Media la activación del linfocito B
CD21	Linfocitos B	C3d, también receptor para VEB; CR2
CD25	Linfocitos T, B y NK	Media transmisión de señales por IL-2
CD34	Células troncales	Se une a selectina L
CD38	Linfocitos T, B y NK y monocitos	Se asocia al ácido hialurónico
CD40	Linfocitos B y monocitos	Inicia cambio de isotipo cuando se une a su ligando
CD44	Médula ósea estromal y muchas otras células	Molécula de adhesión a la matriz
CD45	Todos los leucocitos	Tirosina fosfatasa que regula la activación linfocitaria; isoforma CD45R0 en linfocitos T de memoria, isoforma CD45RA en linfocitos T vírgenes
CD56	Linfocitos NK	Media adhesión homotípica de NK
CD62L	Marcadores de los emigrantes tímicos recientes También se encuentran en otros leucocitos	Molécula de adhesión celular
CD69	Linfocitos T y linfocitos NK	Marcador de activación temprana
CD73	Linfocitos T y B	Se asocia a AMP
CD80	Linfocitos B	Coestimulador con CD28 en los linfocitos T para aumentar el receptor para la IL-2 de afinidad alta
CD86	Linfocitos B	Coestimulador con CD28 en los linfocitos T para aumentar el receptor para la IL-2 de afinidad alta
CD117	Prolinfocitos B, timocitos con doble negatividad	Receptor para el factor del citocromo
CD127	Linfocitos T	Media transmisión de señales de IL-7
CD132	Linfocitos T, B y NK	Media transmisión de señales de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21
CD154	Linfocitos T CD4 <sup>+</sup> activados	Se une al CD40 en los linfocitos B e inicia el cambio de isotipo
CD278	Linfocitos T	Interactúa con B7-H2

AMP, adenosina monofosfato; ICAM, molécula de adhesión intracelular; IL, interleucina; LFA, antígeno activante de la función del leucocito; NK, natural killer; TCR, receptor del linfocito T; VEB, virus de Epstein-Barr.

folículos primarios en los ganglios linfáticos, pero no suele haber folículos secundarios.

Un feto humano comienza a recibir cantidades significativas de IgG materna a través de la placenta alrededor de la 12.<sup>a</sup> semana de gestación, y la cantidad aumenta de forma constante hasta que, en el nacimiento, la concentración sérica de IgG en el suero sanguíneo del cordón es comparable o superior a la materna. La IgG es la única clase que atraviesa la placenta en un grado significativo. Las cuatro subclases de IgG la atraviesan, pero la IgG2 con menor eficacia. En el suero sanguíneo del cordón se encuentran cantidades pequeñas de IgM (un 10% en la concentración en adultos) y algunos nanogramos de IgA, IgD e IgE. Como ninguna de estas proteínas atraviesa la placenta, se cree que tienen un origen fetal. Estas observaciones sugieren que ciertos estímulos antigenicos atraviesan normalmente la placenta para provocar respuestas, incluso en fetos no infectados. Algunos lactantes atópicos tienen, en ocasiones, anticuerpos IgE frente a antígenos, como la clara del huevo, a los cuales no se han expuesto, al menos de forma conocida,

durante la vida posnatal, lo que indica que la síntesis de estos anticuerpos IgE podría haberse inducido en el feto por antígenos ingeridos por la madre.

### Desarrollo de los linfocitos natural killer

Se encuentra actividad NK en células fetales hepáticas humanas a la 8.<sup>a</sup>-11.<sup>a</sup> semana de gestación. Los linfocitos NK también derivan de precursores de la médula ósea. No es necesario el procesamiento tímico para el desarrollo de los linfocitos NK, aunque estas células se han encontrado en el timo. Tras su liberación de la médula ósea, los linfocitos NK entran en la circulación o emigran al bazo, y muy pocos se quedan en los ganglios linfáticos. En los sujetos normales, los linfocitos NK representan el 8-10% de los linfocitos. Ciertos tejidos albergan un gran contenido de linfocitos NK.

Al contrario que los linfocitos T y B, los linfocitos NK no reordenan los genes del receptor del antígeno durante su desarrollo, sino que se definen por su capacidad funcional para mediar la citotoxicidad no específica frente al antígeno. Los linfocitos NK tienen receptores inhibidores de la citólisis que

**Tabla 149.2** Citocinas más comunes

CATEGORÍA	CITOCINA	FUNCIÓN
Interferones	IFN- $\alpha$	Defensa antiviral
	IFN- $\beta$	Defensa antiviral
	IFN- $\gamma$	Defensa antiviral
Respuesta innata	TNF	Regulación de las moléculas de adhesión endotelial para el reclutamiento de neutrófilos; activa los macrófagos
	IL-1 $\beta$ IL-12	Impulsa la respuesta inflamatoria, fiebre Diferencia los linfocitos T a Th1, activa linfocitos NK
Regulación linfocítica	IL-2	Factor clave del crecimiento de los linfocitos T
	IL-4	Diferencia los linfocitos T a Th2
	IL-6	Factor de crecimiento para linfocitos B
	IL-7	Factor homeostático de linfocitos T
	IL-10	Factor de crecimiento para linfocitos B, inmunosupresor
	IL-12	Diferencia los linfocitos T a Th1, activa linfocitos NK
	IL-17	Diferencia los linfocitos T a Th17, estimula la expresión del péptido antimicrobiano
	IL-21	Apoya los cambios de clase de los linfocitos B

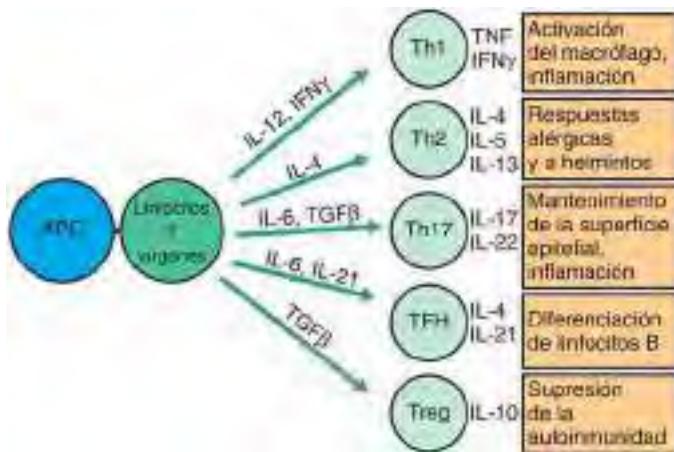
IL, interleucina; NK, natural killer; Th, T colaborador; TNF, factor de necrosis tumoral.

reconocen ciertos抗原s e inhiben la lisis de tejidos propios. Los receptores activadores de NK reconocen la proteína del estrés, y el equilibrio entre la activación y la inhibición de los receptores determina la acción de los linfocitos NK. Si una infección viral reduce la expresión de MHC de clase I, la pérdida de la función inhibitoria provoca citotoxicidad. Los altos niveles de proteínas de estrés, típicamente observados en infecciones virales, también pueden activar la citotoxicidad.

### Coreografía de linfocitos

La principal función de los linfocitos T es enviar señales a los linfocitos B para que sinteticen anticuerpos para matar las células infectadas por virus o las células tumorales y activar los macrófagos para la muerte de microorganismos intracelular. El subconjunto de **linfocitos T reguladores (Treg)** es crucial en la prevención de respuestas autoinmunes. Las células T son activadas por el antígeno presentado por las **células presentadoras de antígenos (APC)**. Estas son usualmente células dendríticas, macrófagos o linfocitos B. Para que esta unión sea de afinidad alta, varias moléculas de los linfocitos T, además del TCR, se adhieren a las moléculas de las APC o las células diana. La molécula CD4 se une directamente a las moléculas de la clase II del MHC en las APC. El CD8, presente en los linfocitos T citotóxicos, se une a la molécula de la clase I del MHC en la célula diana. El antígeno 1 asociado a la función del linfocito (LFA-1) en el linfocito T se une a una proteína llamada **ICAM-1** (molécula de adhesión intercelular 1), denominada **CD54**, en las APC. CD2 en los linfocitos T se une a LFA-3 (CD58) en las APC. Con la adhesión de los linfocitos T a las APC (la sinapsis inmunitaria), los linfocitos T cooperadores (Th) se estimulan para que produzcan interleucinas y aumenten la expresión en su superficie de moléculas como el ligando de CD40 (CD154), que ayuda a los linfocitos B y a los linfocitos T citotóxicos a destruir sus objetivos. Una red de seguridad clave para garantizar la activación adecuada de las células T en el contexto de una amenaza real es el requisito de la coestimulación de las células T. Las APC que han encontrado un patógeno expresan CD80 y CD86. El compromiso de estas moléculas proporciona una segunda señal coestimulante. Sin la coestimulación, la célula T se convertirá en *anárgica* o no funcional.

En la **respuesta primaria de anticuerpos**, el antígeno original es transportado hasta un ganglio linfático de drenaje, capturado por el complemento, es captado por células especializadas llamadas **células dendríticas foliculares (FDC, follicular dendritic cells)** y expresado en su superficie. Los linfocitos B maduros que expresan IgMs específica frente a ese antígeno se unen entonces al antígeno presente en la superficie de las FDC. Si la afinidad del anticuerpo IgMs del linfocito B por el antígeno presente en las FDC es lo suficientemente fuerte, y si los linfocitos T activados proporcionan otras señales, el linfocito B evoluciona hacia un linfocito B de memoria o una célula plasmática productora de anticuerpos. Las señales procedentes de



**Fig. 149.2** La diferenciación de las células T en subconjuntos de memoria está estrictamente regulada por citocinas. Los subconjuntos específicos tienen funciones distintas en la defensa del huésped. APC, célula presentadora de antígenos; IFN, interferón; IL, interleucina; TFH, célula T ayudante folicular; TGF, factor de crecimiento transformante; Th, célula T ayudante; TNF, factor de necrosis tumoral.

los linfocitos T activados incluyen varias citocinas (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 e IL-21) que secretan (v. tabla 149.2) y una molécula de superficie de linfocitos T, el ligando de CD40 o CD154, que tras el contacto del linfocito T CD4 con el linfocito B, se une al CD40 de la superficie del linfocito B. La unión del CD40 de los linfocitos B por el CD154 de los linfocitos T en presencia de ciertas citocinas hace que los linfocitos B proliferen e inicien la síntesis de inmunoglobulinas. En la respuesta inmunitaria primaria solo suelen producirse anticuerpos IgM, y la mayoría de ellos con una afinidad relativamente baja. Algunos linfocitos B se convierten en linfocitos B de memoria durante la respuesta inmunitaria primaria. La **respuesta secundaria del anticuerpo** tiene lugar cuando estos linfocitos B de memoria se encuentran otra vez con el antígeno. Las células B en desarrollo cambian sus genes de Ig de forma que sintetizan anticuerpos IgG, IgA e IgE con una mayor afinidad ante la exposición secundaria al mismo antígeno. Se forman de nuevo células plasmáticas igual que en la respuesta primaria, pero se generan muchas más células y con mayor rapidez y se sintetizan anticuerpos IgG, IgA e IgE. Además, los cambios en los genes de las Ig (hipermutación somática) aumentan la afinidad de estos anticuerpos.

El patrón exacto de respuesta de isotipo frente al antígeno en los sujetos normales varía según el tipo de antígeno y las citocinas presentes en el microambiente. Tanto los cambios de clase como la hipermutación somática dependen completamente de la ayuda de las células T colaboradoras. Por tanto, las células T representan una especie de guardián para la producción de anticuerpos específicos.

### COMPORTAMIENTO LINFOCITARIO POSNATAL

Casi todos los linfocitos T de la sangre del cordón expresan la isoforma CD45RA (virgen), y persiste un predominio de linfocitos CD45RA sobre los CD45RO durante la infancia. Después de la mitad de la vida adulta, las células T CD45RO (de memoria) son las predominantes. Los linfocitos CD4 pueden subdividirse a su vez de acuerdo con las citocinas que producen cuando se activan. Los **linfocitos Th1** producen interleucina (IL)-2 e interferón (IFN)- $\gamma$ , que favorecen las respuestas de hipersensibilidad retardada o del linfocito T citotóxico, mientras que los **linfocitos Th2** producen IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 e IL-21 (v. tabla 149.2), que favorecen la respuesta de los linfocitos B y la sensibilización alérgica, los linfocitos **Th17** producen IL-17 y los **Treg** producen IL-10 (fig. 149.2). La diferenciación en estos subconjuntos de memoria viene dictada por el entorno de las citocinas que regula los factores de transcripción específicos y los cambios epigenéticos. *In vivo*, estos subconjuntos son en gran medida estables, pero en algunas circunstancias pueden cambiar a un subconjunto diferente. La importancia de estos subconjuntos es que las células de memoria responden a los antígenos más rápidamente y están preparados para producir las citocinas, lo que llevará más probablemente a la eliminación de los patógenos.

Los recién nacidos tienen una mayor susceptibilidad a las infecciones por microorganismos gramnegativos, porque los anticuerpos IgM, potentes opsoninas que aumentan la fagocitosis, no atraviesan la placenta. La otra gran opsonina, C3b, también es menor en el suero del recién nacido que en el del adulto. Estos factores son probablemente responsables de que los polimorfonucleares del recién nacido no fagociten bien algunos microorganismos. Los

anticuerpos IgG transmitidos desde la madre sirven de manera adecuada para la mayoría de las bacterias grampositivas y los anticuerpos IgG frente a los virus aportan protección contra estos agentes. No obstante, debido a que existe una deficiencia relativa de la subclase IgG2 en la infancia, puede haber una deficiencia de anticuerpos frente a antígenos polisacáridos capsulares. Dado que los lactantes prematuros han recibido menos IgG materna en el momento del nacimiento que los lactantes a término, la actividad opsonizadora del suero es baja frente a todos los tipos de microorganismos.

Los recién nacidos comienzan a sintetizar anticuerpos de la clase IgM a una velocidad mayor muy pronto después del nacimiento, en respuesta al inmenso estímulo antigenico de su nuevo ambiente. Los recién nacidos prematuros parecen tan capaces de hacer esto como los nacidos a término. Alrededor del 6.<sup>o</sup> día después del nacimiento, la concentración sérica de IgM aumenta con rapidez. Este aumento continúa hasta conseguir las concentraciones del adulto aproximadamente al 1.<sup>er</sup> año de edad. El suero del cordón del recién nacido normal no infectado no contiene IgA detectable. La IgA sérica se detecta normalmente por primera vez alrededor del 13.<sup>er</sup> día de la vida posnatal pero se mantiene baja a lo largo de la infancia. La sangre del cordón contiene concentraciones de IgG comparables o mayores a las del suero materno. La IgG materna desaparece gradualmente durante los primeros 6-8 meses de vida, mientras aumenta la síntesis de IgG por parte del niño (IgG1 e IgG3 antes que IgG2 e IgG4 durante el primer año) hasta conseguir la concentración de IgG total del adulto alrededor de los 7-8 años. La IgG1 y la IgG4 alcanzan en primer lugar las concentraciones del adulto, seguidas de la IgG3 a los 10 años y de la IgG2 a los 12 años. La IgG sérica en los lactantes suele alcanzar su nivel más bajo alrededor del 3.<sup>er</sup>-4.<sup>o</sup> mes después del nacimiento. La tasa de desarrollo de la IgE, en general, sigue al de la IgA.

Después de alcanzarse las concentraciones del adulto de las tres principales inmunoglobulinas, estos valores permanecen constantes para un sujeto normal. La capacidad de producir anticuerpos específicos frente a antígenos proteínicos se encuentra intacta en el nacimiento, pero los lactantes no suelen producir anticuerpos frente a antígenos polisacáridos hasta pasados los 2 años de edad, a no ser que el polisacárido esté conjugado con un transportador proteínico, como en el caso de las vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* del tipo b y de *Streptococcus pneumoniae*.

El porcentaje de linfocitos NK en la sangre del cordón suele ser menor que en la sangre de los niños y adultos, pero el número absoluto de linfocitos NK es aproximadamente el mismo debido al mayor número de linfocitos. La capacidad de los linfocitos NK de la sangre del cordón de mediar la lisis de las dianas en análisis de los linfocitos NK o en análisis de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos es alrededor de dos tercios la de los adultos.

### Desarrollo de los órganos linfáticos

El tejido linfático es en proporción pequeño, pero está bien desarrollado en el nacimiento y madura con rapidez en el periodo posnatal. El timo es más grande respecto al tamaño del cuerpo durante la vida fetal, y en el momento del nacimiento suele tener dos tercios de su peso maduro, que alcanza durante el primer año de vida. No obstante, llega a tener una masa máxima justo antes de la pubertad y después involuciona de manera gradual. Al año de edad, todas las estructuras linfáticas están maduras desde el punto de vista histológico. Los recuentos absolutos de linfocitos en la sangre periférica también alcanzan un máximo durante el primer año de vida (v. fig. 149.2). El bazo, sin embargo, aumenta gradualmente su masa durante la maduración y no alcanza su peso completo hasta la fase adulta. El número medio de placas de Peyer en el nacimiento es la mitad que en la adultez, y aumenta en forma gradual hasta que el número medio del adulto se supera durante los años de la adolescencia.

### HERENCIA DE LAS ALTERACIONES EN EL DESARROLLO DE LOS LINFOCITOS T, B Y NK

Se han descrito más de 300 síndromes de inmunodeficiencia. Se han identificado defectos moleculares específicos para la mayoría de las enfermedades. La mayoría son rasgos recessivos con pérdida de función autosómica dominante ligada al cromosoma X, y también se observa una ganancia de función autosómica dominante. Entre los defectos se incluyen aquellos asociados con la ausencia de un tipo de célula, ya sea un linaje (p. ej., ausencia de células T en la IDC), ausencia de un subconjunto de células (p. ej., ausencia de Treg en el síndrome de alteración de la regulación inmunitaria, poliendo-crinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X) o disfunción de una célula (p. ej., los trastornos de linfohistiocitosis hemofagocítica). En algunos casos, se ven afectados múltiples tipos de células y, en algunos síndromes, el exceso de un determinado tipo o función celular altera el equilibrio crítico necesario para la homeostasis inmunitaria.

## Capítulo 150 Defectos primarios de la producción de anticuerpos

Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

Entre las inmunodeficiencias primarias, las más prevalentes son las que afectan a la producción de anticuerpos. La falta selectiva de IgA es el defecto más frecuente, con cifras que van de 1 de cada 333 a 1 de cada 18.000 personas en diferentes razas y etnias. A los pacientes con déficit de anticuerpos se les suele reconocer porque sufren infecciones recidivantes por bacterias encapsuladas, sobre todo en las vías respiratorias superiores e inferiores. Algunos sujetos con déficits selectivos de IgA o lactantes con hipogammaglobulinemia transitoria pueden no tener infecciones, o presentar muy pocas. Estas enfermedades tienen una herencia poligénica compleja y probable, como el síndrome de inmunodeficiencia común variable (IDCV). Se han identificado los defectos genéticos en muchos trastornos de la producción de anticuerpos primarios (tabla 150.1) y algunos se han localizado (fig. 150.1). A veces el defecto no está en el propio linfocito B, sino en los linfocitos T necesarios para la función del linfocito B. Algunos trastornos están causados por factores desconocidos o son secundarios a una enfermedad subyacente o a su tratamiento (tabla 150.2).

### AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X

Los pacientes con agammaglobulinemia ligada al X (ALX), o **agammaglobulinemia de Bruton**, tienen un defecto profundo en el desarrollo de los linfocitos B que da lugar a una hipogammaglobulinemia grave, ausencia de linfocitos B circulantes, amígdalas pequeñas o ausentes y falta de ganglios linfáticos palpables.

### Genética y patogenia

El gen anómalo en la ALX se sitúa en el q22, en el brazo largo del cromosoma X, y codifica las tirosina cinasas de proteínas de linfocito B **BTK** (tirosina cinasa de Bruton). La BTK es miembro de la familia Tec de tirosina cinasas citoplasmáticas y se expresa en concentraciones elevadas en todas las líneas de células B, incluidos los prelinfocitos B. Algunos prelinfocitos B se encuentran en la médula ósea, pero el porcentaje de linfocitos B en la sangre periférica es inferior al 1%. El porcentaje de linfocitos T está aumentado, las subpoblaciones de linfocitos T son normales y la función del linfocito T se encuentra intacta. El timo es normal.

Se ha visto que **siete defectos autosómicos recessivos** dan lugar a la **agammaglobulinemia con falta de linfocitos B circulantes** (v. tabla 150.3), incluidas mutaciones de los genes que codifican: 1) el gen de la cadena pesada  $\mu$ , 2) la Ig $\alpha$  y 3) las moléculas transductoras de señales Ig $\beta$ , 4) una proteína adaptadora ligadora del linfocito B (BLNK), 5) el sustituto de la cadena ligera  $\lambda$ 5/14.1, 6) las repeticiones ricas en leucina 8 (LRRC8) y 7) la subunidad p85 $\alpha$  de la fosfatidilinositol-3-cinasa. Estas mutaciones son raras, pero son clínicamente indistinguibles de la forma ligada al cromosoma X.

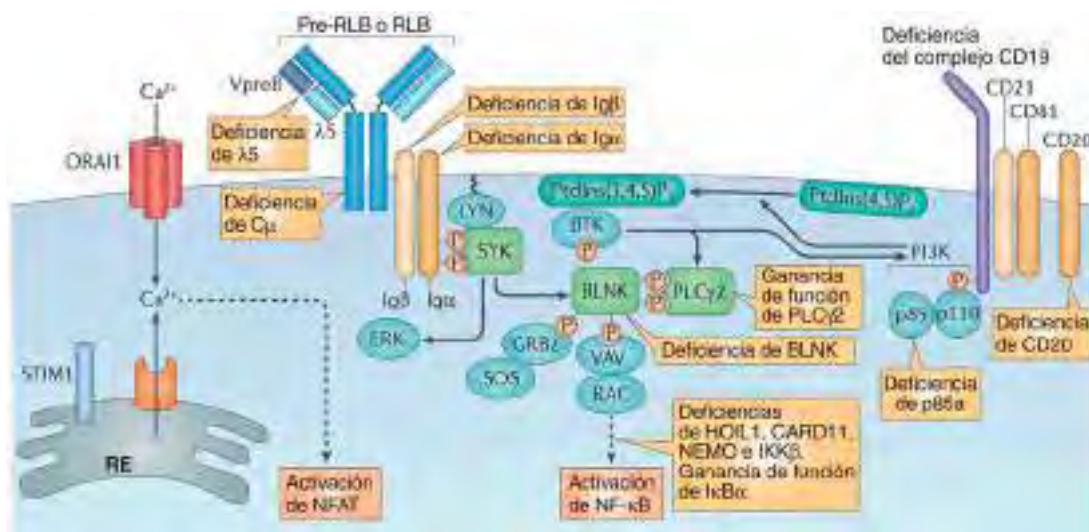
### Manifestaciones clínicas

La mayoría de los niños varones afectados por la ALX no experimentan problemas durante los primeros 6-9 meses de vida debido a los anticuerpos IgG transmitidos desde la madre. Después adquieren infecciones por microorganismos piogénicos extracelulares, como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, a no ser que se les administren antibióticos o inmunoglobulinas profilácticas. Las infecciones comprenden la sinusitis, la otitis media, la neumonía o, con menor frecuencia, la septicemia o la meningitis. También son especialmente problemáticas las infecciones por *Mycoplasma*. No suelen verse infecciones micóticas crónicas; la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es rara. Las infecciones víricas suelen tratarse de la manera normal, con la excepción de los virus de la hepatitis y los enterovirus. Hubo varios ejemplos de **parálisis** cuando se administró la vacuna de la poliomielitis viva a estos pacientes, y se han producido infecciones del sistema nervioso central (SNC) crónicas, y a veces mortales, por varios virus ECHO y Coxsackie en un número significativo de pacientes. Se ha observado

**Tabla 150.1** Base génica de los trastornos por déficits primarios de anticuerpos

GEN	FENOTIPO	TRASTORNO
BAFFR	IDCV	Hipogammaglobulinemia
CD19	IDCV	Hipogammaglobulinemia
CD20	IDCV	Hipogammaglobulinemia
CD21	IDCV	Hipogammaglobulinemia
CD81	IDCV	Hipogammaglobulinemia
CTLA4	IDCV	Hipogammaglobulinemia, pronunciada linfoproliferación y autoinmunidad
ICOS	IDCV	Hipogammaglobulinemia, autoinmunidad, neoplasia
LRBA	IDCV	Hipogammaglobulinemia, pronunciada linfoproliferación y autoinmunidad
NFKB2	IDCV	Hipogammaglobulinemia, autoinmunidad
NFKB1	IDCV	Hipogammaglobulinemia, autoinmunidad
PIK3CD	IDCV	Hipogammaglobulinemia, adenopatía
PI3KR1 (AD)	IDCV	Hipogammaglobulinemia
TNFRSF13B	IDCV	Hipogammaglobulinemia, baja penetrancia de la enfermedad
Desconocido	IDCV	Hipogammaglobulinemia, autoinmunidad La mayoría de pacientes con IDCV no tiene defectos genéticos conocidos
Desconocido	Deficiencia de subclase de IgG	Asociación variable con infecciones
Desconocido	Deficiencia específica de anticuerpos	Niveles de inmunoglobulinas normales con poca respuesta a las vacunas
Desconocido	Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia	La respuesta a las vacunas está generalmente conservada y la mayoría de los niños las superan a los 3 años
Desconocido	Deficiencia selectiva de IgA	IgA baja o ausente: concentraciones bajas de todas las inmunoglobulinas y de linfocitos B de memoria comutados en IDCV
BLNK	Agammaglobulinemia	Ausencia de producción de anticuerpos, falta de linfocitos B
BTK	Agammaglobulinemia	Ausencia de producción de anticuerpos, falta de linfocitos B, agammaglobulinemia ligada a X
CD79A	Agammaglobulinemia	Pérdida de la Igα requerida para la transducción de señales, ausencia de producción de anticuerpos, falta de linfocitos B
CD79B	Agammaglobulinemia	Pérdida de la Igβ requerida para la transducción de señales, ausencia de producción de anticuerpos, falta de linfocitos B
IGHM	Agammaglobulinemia	Pérdida de la cadena pesada, ausencia de producción de anticuerpos, falta de linfocitos B
IGLL1	Agammaglobulinemia	Pérdida de sustituto de la cadena ligera, ausencia de producción de anticuerpos, falta de linfocitos B
PI3KR1 (AR)	Agammaglobulinemia	Pérdida de transducción de señal a través del receptor de linfocitos B, ausencia de producción de anticuerpos, falta de linfocitos B
TCF3	Agammaglobulinemia	Pérdida de un factor clave para la transducción a través del receptor de linfocitos B, ausencia de producción de anticuerpos, falta de linfocitos B
AID	Defecto de cambio de clase	Fallo para producir anticuerpos IgG, IgA e IgE
CD40	Defecto de cambio de clase	Fallo para producir anticuerpos IgG, IgA e IgE, susceptibilidad a <i>Pneumocystis</i> y <i>Cryptosporidium</i>
CD154	Defecto de cambio de clase	Fallo para producir anticuerpos IgG, IgA e IgE, susceptibilidad a <i>Pneumocystis</i> y <i>Cryptosporidium</i>
INO80	Defecto de cambio de clase	Fallo para producir anticuerpos IgG, IgA e IgE
MSH6	Defecto de cambio de clase	Fallo para producir anticuerpos IgG, IgA e IgE, tumores malignos
UNG	Defecto de cambio de clase	Fallo para producir anticuerpos IgG, IgA e IgE
SH2D1A	Enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X	Fenotipos variados entre los que se incluye la hipogammaglobulinemia
XIAP	Enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X	Fenotipos variados entre los que se incluye la hipogammaglobulinemia
CD27	Linfoproliferación del VEB	Deficiencia de linfocitos B de memoria Hipogammaglobulinemia
NEMO	Displasia anhidrótica ectodérmica con inmunodeficiencia	Fenotipo altamente variable pero que incluye deficiencias específicas de anticuerpos y IDCV

IDCV, inmunodeficiencia común variable; VEB, virus de Epstein-Barr.



**Fig. 150.1** El prelinfocito B recibe señales de proliferación y diferenciación a través del pre-receptor del linfocito B (RLB) y los correceptores Ig $\alpha$  e Ig $\beta$ . En la transmisión de las señales del pre-RLB participan las estructuras tirosinicas de activación del receptor inmunitario (ITAM) de los correceptores Ig $\alpha$  e Ig $\beta$ , que activan a la tirosina cinasa SYK. SYK activa o la vía de la cinasa reguladora de la señal extracelular (ERK) o fosforila (P) (junto a LYN) la proteína adaptadora ligadora del linfocito B (BLNK) y la tirosina cinasa de Bruton (BTK), lo que lleva a la activación de la fosfolipasa C $\gamma$ 2 (PLC $\gamma$ 2) y a la vía de la fosfoinositol 3-cinasa (PI3K). Los defectos en esta vía afectan al pre-RLB (en Cu o la pseudocadena ligera  $\lambda$ 5), a las moléculas de transducción de señales del pre-RLB Ig $\alpha$  e Ig $\beta$ , a las moléculas situadas a continuación BTK, BLNK y PI3K, a los componentes del complejo coestimulador CD19 (CD19, CD21 y CD81) y al marcador del linfocito B CD20. El RLB activa la vía del factor nuclear κB canónico (NF-κB) a través de la proteína de apoyo CARD11 y la activación del complejo de la cinasa IκB (IKK) (que incluye IKK $\alpha$ , IKK $\beta$  y NEMO [modulador esencial de NF-κB]). La activación de IKK lleva a la fosforilación y la degradación del inhibidor  $\alpha$  del NF-κB (IκB $\alpha$ ) y a la liberación consiguiente del heterodímero p50-p65 NF-κB, que entonces pasa al núcleo para regular la transcripción génica (no se muestra). Despues de la unión del antígeno a los receptores para el antígeno (como el RLB), se agotan los depósitos de Ca $^{2+}$  en el retículo endoplásmico, se activa STIM1 y se abren los canales del Ca $^{2+}$  activados por la liberación de Ca $^{2+}$  ORAI1, lo que da lugar a la entrada de Ca $^{2+}$  operada por los depósitos. Este influjo provoca la activación del factor de transcripción NFAT (factor nuclear del linfocito T activado). Las flechas con puntos indican los acontecimientos posteriores que participan en la transmisión de la señal. PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub>, fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato; PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>, fosfatidilinositol-4,5-bifosfato; RE, retículo endoplásmico. (De Durandy A, Kracker S, Fischer A. Primary antibody deficiencies. Nat Rev Immunol 13:521, 2013.)

**Tabla 150.2** Otros trastornos asociados a la inmunodeficiencia humoral

TRASTORNOS GÉNICOS	
Defectos de linfocitos T	La mayoría de los defectos de linfocitos T pueden tener déficit secundarios de imunoglobulinas
Síndromes complejos	Déficit de transcobalamina II e hipogammaglobulinemia, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia, etc.
Anomalías cromosómicas	Síndrome del cromosoma 18q Deleción 22q11.2 Trisomía 8 y trisomía 21
TRASTORNOS SISTÉMICOS	
Neoplasia	Leucemia linfocítica crónica Inmunodeficiencia con timoma Linfoma de linfocitos T
Pérdida metabólica o física	Inmunodeficiencia causada por hipercatabolismo de inmunoglobulinas Inmunodeficiencia causada por pérdida excesiva de inmunoglobulinas y linfocitos
EXPOSICIONES AMBIENTALES	
Inducidas por fármacos	Fármacos antipalúdicos Captopril Carbamazepina Glucocorticoides Fenclofenaco Sales de oro Imatinib Penicilamina Fenitoína Sulfasalazina
Enfermedades infecciosas	Rubéola congénita Infección congénita por citomegalovirus Infección congénita por <i>Toxoplasma gondii</i> Virus de Epstein-Barr Virus de la inmunodeficiencia humana

un enterovirus que asocia una **miositis** parecida a la dermatomiositis. La **neutropenia** normalmente se detecta al diagnóstico cuando tiene lugar la infección, y puede asociarse a infecciones por pseudomonas o estafilococicas.

### Diagnóstico

El diagnóstico de la ALX debe sospecharse si se encuentra una **hipoplasia linfática** en la exploración física (con escaso o ningún tejido amigdalino y ningún ganglio linfático palpable) y concentraciones séricas de IgG, IgA, IgM e IgE muy por debajo del límite del 95% de confianza respecto de controles con una raza y edad similares, habitualmente con menos de 100 mg/dl de inmunoglobulinas totales. En la ALX son anormalmente bajas las concentraciones de anticuerpos espontáneos frente a antígenos polisacáridos de hematíes del tipo A y B (isoantígenos) y de los anticuerpos frente a antígenos que se administran en general en las vacunas, mientras que son típicamente normales en la hipogammaglobulinemia transitoria de la lactancia. La **citometría de flujo** es una prueba importante para demostrar la **falta de linfocitos B circulantes**, lo que distingue a la ALX de la mayoría de formas de la IDCV, del síndrome de la hipergammaglobulinemia M y de la hipogammaglobulinemia transitoria de la lactancia.

### INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE

La IDCV es un síndrome caracterizado por hipogammaglobulinemia. La IgG sérica debe ser menor de dos desviaciones estándar por debajo de la norma ajustada para la edad, con niveles de IgA e IgM bajos. Los pacientes con una IDCV pueden tener unas manifestaciones clínicas similares a los de la ALX en cuanto a los tipos de infecciones experimentadas y microorganismos implicados; sin embargo, la meningoencefalitis por enterovirus es rara en los pacientes con IDCV (tabla 150.3). Al contrario de lo que sucede en la ALX, la distribución por sexos en la IDCV es prácticamente igual, la edad a la que comienza es posterior y las infecciones pueden ser menos graves. La IDCV es el defecto de anticuerpos más común.

### Genética y patogenia

La IDCV tiene un diagnóstico fenotípico con herencia poligénica en la mayoría de los casos. Los genes conocidos actualmente como causantes del fenotipo de la IDCV cuando han mutado son el déficit de ICOS (coestimulador inducible), SH2D1A (responsable de la enfermedad linfoproliferativa

**Tabla 150.3** Fenotipos principales de las deficiencias primarias de anticuerpos

FENOTIPO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRINCIPALES	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DEL LINFOCITO B
Agammaglobulinemia	Infecciones bacterianas (en la vía respiratoria) e infecciones por enterovirus	Ausencia de linfocitos B CD19
Inmunodeficiencia común variable (IDCV)	Infecciones bacterianas (de la vía respiratoria y del intestino), autoinmunidad, cáncer e incremento del riesgo de granulomas	Altamente variable; pueden verse linfocitos B de memoria disminuidos
Defectos del cambio de clase	Infecciones bacterianas y oportunistas	Disminuye la frecuencia de linfocitos B de memoria
Deficiencia selectiva de IgA	Con más frecuencia asintomática	Normal
Deficiencia selectiva de subclase IgG	Infecciones bacterianas frecuentes, diagnóstico después de los 2 años	Subgrupos de linfocitos B normales
Deficiencia selectiva de anticuerpos contra polisacáridos	Infecciones bacterianas (después de los 2 años)	Concentraciones normales de IgG (entre ellas IgG2 e IgG4) Subgrupo de linfocitos B normales

ligada al X [LPX]), *CD19*, *CD20*, *CD21*, *CD81*, *BAFF-R* (receptores del factor activador del linfocito B de la familia del factor de necrosis tumoral) y *TACI* (activador transmembranario e interactuador con el modulador de calcio y ligando de la ciclofilina). Estas mutaciones suponen en conjunto menos del 10% de los casos de IDCV. El manejo de la IDCV no depende de un diagnóstico genético, menos en algunas excepciones. En el caso de infecciones atípicas o autoinmunidad, puede ser útil realizar un diagnóstico genético, ya que algunas etiologías genéticas pueden tener un mal pronóstico, por lo que debe tenerse en cuenta el trasplante.

A pesar del número normal de linfocitos B circulantes en muchos pacientes y de la presencia de folículos corticales linfáticos, los linfocitos B sanguíneos de los pacientes con IDCV no se diferencian en células productoras de anticuerpos. Estos pueden tener una deficiencia de reordenamiento de linfocitos B de memoria.

### Manifestaciones clínicas

La inmunoglobulina sérica y las deficiencias de anticuerpos en la IDCV están asociadas con infecciones sinopulmonares recurrentes. Las infecciones pulmonares repetidas pueden producir bronquiectasias. La sepsis y la meningitis con bacterias encapsuladas son más frecuentes que en la población general. Los pacientes con infecciones recidivantes como única manifestación normalmente tienen una expectativa de vida normal y les va bien con el reemplazo de inmunoglobulina. La presencia de enfermedades autoinmunes o linfoproliferación confiere un mal pronóstico. Los pacientes con IDCV forman a menudo autoanticuerpos y tienen amígdalas y ganglios linfáticos de tamaño normal o aumentado; alrededor del 25% presenta esplenomegalia. La IDCV también se ha asociado a una enteropatía de tipo esprúe, con o sin hiperplasia linfática nodular intestinal. Otras de las enfermedades autoinmunes que se incluyen son la alopecia areata, anemia hemolítica, trombocitopenia, atrofia gástrica, aclorhidria y anemia perniciosa. También se producen neumonía intersticial linfática, neumopatía intestinal, pseudolinfoma, linfomas de células B, amiloidosis y granulomas sarcoides no caseificantes en los pulmones, el bazo, la piel y el hígado. Existe un riesgo aumentado de linfomas.

### DÉFICIT SELECTIVO DE IgA

Una falta aislada o una presencia mínima (menos de 5 mg/dl) de IgA sérica y secretora constituye la inmunodeficiencia más frecuente y mejor definida, con una frecuencia de la enfermedad de hasta el 0,33% en la misma población. Los pacientes pueden ser asintomáticos o pueden desarrollar infecciones sinopulmonares o gastrointestinales (GI) (especialmente *Giardia*). La deficiencia de IgA también está asociada con la enfermedad celíaca y con trastornos autoinmunes. El diagnóstico no se puede hacer hasta aproximadamente los 4 años de edad, cuando los niveles de IgA deben madurar a los niveles de los adultos.

El defecto básico que provoca el déficit de IgA es desconocido. Hay linfocitos B sanguíneos con un fenotipo normal. Este defecto ocurre a menudo en familias que tienen miembros con IDCV. De hecho, el déficit de IgA puede evolucionar hacia una IDCV. Se observa un déficit de IgA en pacientes tratados con los mismos fármacos que se asocian con la IDCV (difenilhidantoína, D-penicilamina, oro y sulfasalazina), lo que indica que los factores ambientales también pueden desencadenar esta enfermedad en personas con predisposición genética.

### Manifestaciones clínicas

Las infecciones se producen, sobre todo, en los aparatos respiratorio, digestivo y genitourinario. Las bacterias responsables son las mismas que en los

otros síndromes de déficit de anticuerpos. La giardiasis intestinal es común. Las concentraciones séricas de otras inmunoglobulinas suelen ser normales en los pacientes con un déficit selectivo de IgA, aunque se ha descrito una deficiencia de la subclase IgG2 (y otras).

Se han descrito anticuerpos séricos frente a la IgA en hasta el 44% de los pacientes con déficit selectivo de IgA. Estos anticuerpos pueden provocar reacciones transfusionales no hemolíticas. A los pacientes con déficit de IgA se les deben administrar los eritrocitos lavados (a los hematíes congelados se les suele hacer esto de forma rutinaria) o hemoderivados de sujetos que tengan un déficit de IgA. Muchos preparados de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) contienen IgA suficiente para provocar reacciones. Sin embargo, la administración de IGIV, que tiene más del 99% de IgG, no está indicada porque la mayoría de los pacientes con deficiencias de IgA sintetiza normalmente anticuerpos IgG.

### DÉFICIT DE SUBCLASES DE IgG

Algunos pacientes tienen déficit de una o más de las cuatro subclases de IgG, a pesar de presentar concentraciones séricas de IgG total normales o elevadas. Algunos pacientes con concentraciones nulas o muy bajas de IgG2 también tienen déficit de IgA. Otros pacientes con déficit de la subclase IgG evolucionan a una IDCV, lo que indica que la presencia de déficit de subclases de IgG puede ser un marcador de una disfunción inmunitaria generalizada. El significado biológico de los numerosos déficits moderados de las subclases de IgG que se han descrito es difícil de evaluar. La medida de las subclases de IgG no es coste-efectiva en la evaluación de la función inmunitaria de los niños con infecciones recidivantes. El aspecto más relevante lo constituye la capacidad del paciente para sintetizar anticuerpos específicos frente a antígenos proteínicos y polisacáridos, porque se han observado déficits profundos en anticuerpos frente a polisacáridos, incluso en presencia de concentraciones normales de IgG2. No debe administrarse IGIV a los pacientes con deficiencia de subclases de IgG, a no ser que se demuestre que presentan deficiencia de anticuerpos frente a una amplia variedad de antígenos.

### ELIMINACIONES DE LAS CADENAS PESADA Y LIGERA DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Algunos sujetos completamente asintomáticos presentan una ausencia total de IgG1, IgG2, IgG4, IgA1 o de combinaciones de ellas como resultado de eliminaciones génicas. Estos pacientes ilustran la importancia de evaluar la formación de anticuerpos específicos antes de decidir el inicio del tratamiento con IGIV en pacientes con deficiencia de subclases de IgG.

### HIPOGAMMAGLOBULINEMIA TRANSITORIA EN LA INFANCIA

La hipogammaglobulinemia transitoria es un hallazgo de laboratorio común en los lactantes, y representa un retraso en el desarrollo de la producción de inmunoglobulina. Se cree que ocurre en hasta 1 de cada 1.000 niños. La mayoría de los lactantes comienzan a producir IgG en los primeros 3 meses de vida, y la cantidad producida aumenta a lo largo de la infancia. Por razones que no se entienden completamente, un pequeño número de lactantes comienzan tarde o no aumentan su producción como se esperaba. Esta condición se resuelve sin intervención pero representa una fuente de confusión diagnóstica. Una distinción clave es que las respuestas a las vacunas generalmente se conservan en esta condición, mientras que, en las demás, las respuestas serán bajas o inexistentes.

## DEFECTOS EN EL CAMBIO DE CLASE

El síndrome de la hipergammaglobulinemia M tiene un origen genético heterogéneo y se caracteriza por concentraciones séricas de IgM normales o elevadas asociadas a concentraciones séricas bajas o nulas de IgG, IgA e IgE, lo que indica un defecto en el proceso de recombinación para el cambio de clase (RCC). Se han identificado mutaciones causales en el gen del CD40 ligando del cromosoma X y en tres genes de cromosomas autosómicos, el gen de la citidina desaminasa inducida por la activación (AID), el gen de la uracilo ADN-glucosilasa (UNG) y el gen de CD40 en el cromosoma 20. Las manifestaciones clínicas distintivas permiten sospechar el tipo de mutación de estos pacientes, lo que ayuda a dirigir el tratamiento adecuado. A todos estos pacientes se les debe realizar un análisis molecular para estar seguros del gen afectado con el fin de hacer un asesoramiento genético adecuado, detectar portadores y decidir un tratamiento definitivo.

### Hipergammaglobulinemia M ligada al cromosoma X debida a mutaciones en el gen del ligando de CD40

La hipergammaglobulinemia IgM ligada al X se debe a mutaciones en el gen que codifica el ligando de CD40 (CD154, CD40L), que expresan los linfocitos T cooperadores activados. Los niños con este síndrome presentan concentraciones séricas muy bajas de IgG e IgA, con una concentración habitualmente normal y a veces elevada de IgM policlonal; pueden tener o no amigdalas pequeñas, no suelen tener ganglios linfáticos palpables y a menudo tienen neutropenia profunda.

### Genética y patogenia

Los linfocitos B son, en realidad, normales en esta enfermedad, y el defecto se encuentra en los linfocitos T. El CD40L es el ligando de CD40; se encuentra presente en los linfocitos B y en los monocitos. El CD40L está regulado en las células T activadas. Las mutaciones dan lugar a una incapacidad de los linfocitos B para hacer el cambio de isotipo, y por ello los linfocitos B solo producen IgM. La falta de interacción de los linfocitos T con los linfocitos B mediante su pareja receptor-ligando también limita el aumento de las moléculas de superficie CD80 y CD86 en el linfocito B y el monocito que interaccionan con el CD28/CTLA4 en los linfocitos T, lo que impide la «comunicación» entre las células del sistema inmunitario.

### Manifestaciones clínicas

De forma similar a los pacientes con ALX, los niños con el defecto del ligando de CD40 se hacen sintomáticos durante el 1.<sup>er</sup> y 2.<sup>o</sup> año de vida con infecciones piógenas recurrentes, incluidas la otitis media, sinusitis, neumonía y amigdalitis. Tienen marcadores de predisposición a la neumonía por *P. jirovecii* y pueden ser neutropénicos. A nivel histológico, los ganglios linfáticos muestran una formación abortada de centros germinales con una eliminación intensa y anomalías fenotípicas de las células dendríticas foliculares. Estos pacientes presentan un número normal de linfocitos B circulantes, pero disminuye la frecuencia de linfocitos B CD27+ de memoria. También hay linfocitos T circulantes en un número normal y las respuestas en el laboratorio a los mitógenos son, asimismo, normales, pero existe una reducción de la función de los linfocitos T específicos frente al antígeno. Además de infecciones oportunistas, como la neumonía por *P. jirovecii*, hay una mayor incidencia de verrugas vulgares extensas, enteritis por *Cryptosporidium*, hepatopatía posterior y un mayor riesgo de neoplasias malignas.

### Tratamiento

Debido a su mal pronóstico, el tratamiento de elección es un trasplante de células madre hematopoyéticas de un sujeto con un HLA idéntico a una edad temprana. Otro tratamiento es la infusión mensual de IgIV. En los pacientes con una neutropenia intensa se ha mostrado beneficioso el factor estimulante de colonias de granulocitos.

### Hipergammaglobulinemia M autosómica recesiva

#### Genética y patogenia

Al contrario de lo que sucede en los pacientes con el defecto del CD40L, sus linfocitos B no son capaces de hacer el cambio de células secretoras de IgM a células secretoras de IgG, IgA o IgE, incluso cuando se cocultivan con células T normales. Los defectos son intrínsecos a la célula B. El defecto autosómico recesivo más común es en un gen que codifica la AID. La AID desamina la citosina en uracilo en el ADN objetivo, al que sigue la eliminación del uracilo por parte de UNG. Se encontró un grave deterioro de la RCC en tres pacientes con hiper-IgM que informaron tener deficiencia de UNG. Sus características clínicas eran similares a las de los pacientes con deficiencia de AID, con una mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas y a la hiperplasia linfoide.

El estudio histológico de los ganglios linfáticos aumentados de tamaño revela la presencia de centros germinales (CG) gigantes (5-10 veces mayor de lo normal) llenos de células B altamente proliferantes. La hiper-IgM autosómica recesiva puede ser causada por defectos en CD40. Las manifestaciones clínicas incluyeron infecciones sinopulmonares recurrentes, neumonía por *P. jirovecii* e infecciones por *Cryptosporidium parvum*, muy similares a las manifestaciones observadas en el síndrome de hipergammaglobulinemia IgM ligada al cromosoma X.

### Manifestaciones clínicas

Las concentraciones de IgG, IgA e IgE séricas son muy bajas en el déficit de AID, UNG Y CD40. Pero, al contrario que en el defecto de ligando de CD40, la concentración sérica de IgM en los pacientes con déficit de AID suele estar muy elevada y ser policlonal. Los sujetos con mutaciones en AID y UNG tienen hiperplasia linfática, son generalmente mayores cuando la enfermedad debutá, no son susceptibles a la neumonía por *P. jirovecii*, tienen a menudo isohemaglutininas y es mucho menos probable que presenten neutropenia, a no ser que se deba a un origen autoinmunitario. Pero tienen tendencia a padecer trastornos autoinmunitarios e inflamatorios, como diabetes mellitus, poliartritis, hepatitis autoinmunitaria, anemia hemolítica, trombocitopenia autoinmunitaria, enfermedad de Crohn y uveítis crónica.

### Tratamiento y pronóstico

Con un diagnóstico precoz e infusiones mensuales de IgIV, así como con un buen tratamiento de las infecciones con antibióticos, los pacientes con mutaciones de AID y UNG tienen, generalmente, una evolución más benigna que los niños con el defecto del CD40 o del CD40 ligando. Las deficiencias de CD40 son raras pero parecen imitar las manifestaciones de CD40L de forma muy similar.

## ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA LIGADA AL CROMOSOMA X

Existen dos formas de enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X (tabla 150.4). Tienen características clínicas distintivas pero comparten la susceptibilidad al virus de Epstein-Barr (VEB) y el desarrollo de linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH).

### Genética y patogenia

El gen defectuoso en la LPX tipo 1 se localizó en Xq25, se clonó, y al producto genético se le denominó en principio SAP (*SLAM-associated protein*), pero ahora se le conoce oficialmente como SH2D1A. SLAM (molécula de activación del linfocito para la transducción de señales) es una molécula de adhesión que se expresa en los linfocitos T y B ante la infección y otros estímulos. La ausencia de SH2D1A puede provocar una respuesta inmunitaria descontrolada de linfocitos T citotóxicos frente al VEB. La proteína SH2D1A se asocia de forma permisiva con 2B4 en los linfocitos natural killer (NK); por consiguiente, el trastorno selectivo de la activación de los linfocitos NK mediado por 2B4 también contribuye a la inmunopatología de la LPX.

La LPX del tipo 2 está causada por una mutación en XIAP (inhibidor de la proteína de la apoptosis ligado al X). Las manifestaciones de la enfermedad son parecidas a las de la LPX. El papel preciso de la proteína en la susceptibilidad al VEB no ha sido descubierto.

### Manifestaciones clínicas

Los varones afectados pueden estar sanos hasta que sufren una infección por VEB. La edad media de presentación es inferior a 5 años. Existen tres fenotipos clínicos principales: 1) la mononucleosis infecciosa fulminante, a veces mortal (50% de los casos); 2) los linfomas, sobre todo de la línea B (25%), y 3) la hipogammaglobulinemia adquirida (25%). Otra manifestación menos frecuente es la vasculitis del SNC. Se produce una acentuada alteración en la producción de anticuerpos frente al antígeno nuclear del VEB, mientras que los títulos de anticuerpos frente al antígeno de la cápside vírica varían desde un valor nulo a encontrarlos muy elevados. La LPX tiene un pronóstico desfavorable a no ser que existan antecedentes familiares de LPX, y es difícil hacer el diagnóstico antes de que comiencen las complicaciones, porque los sujetos afectados son inicialmente asintomáticos.

En dos árboles genealógicos descritos, a los niños de una rama de cada uno de ellos se les diagnosticó IDCV, mientras que los de las otras ramas tuvieron mononucleosis infecciosa fulminante. Los miembros de la familia con IDCV nunca refirieron el antecedente de mononucleosis infecciosa. Pero todos los miembros afectados de los dos árboles genealógicos tenían la misma mutación SH2D1A, a pesar de mostrar fenotipos clínicos diferentes. Debido a que la mutación de SH2D1A era la misma pero el fenotipo varió en estas familias, debemos considerar la LPX en todos los varones con un

**Tabla 150.4** Características de las deficiencias de SAP (SH2D1A) y XIAP

CARACTERÍSTICA	DEFICIENCIA DE SAP (XLP)	DEFICIENCIA DE XIAP
<b>MANIFESTACIONES CLÍNICAS</b>		
LHH	Sí	Sí
Hipogammaglobulinemia	Sí	Sí
Linfoma	Sí	No
Anemia aplásica	Sí	No
Vasculitis	Sí	No
<b>GENÉTICA</b>		
Gen causante	SH2D1A	XIAP
Locus genético	Xq25	Xq25
Proteína encriptada	SAP	XIAP
Efecto de la mutación	Expresión de la proteína ausente o reducida	Proteína ausente, reducida o incompleta
<b>FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS INMUNES</b>		
Citotoxicidad o desgranulación de linfocito natural killer T (NKT)	Reducido	Normal
Recuento de NKT (sangre)	Ausente	Variable
Muerte inducida por reestimulación	Reducido	Aumentado
Número de linfocitos B de memoria	Reducido	No informado
<b>OPCIONES DE TRATAMIENTO</b>		
LHH	Inmunosupresión y/o quimioterapia (etopósido) Considerar rituximab	Inmunosupresión y/o quimioterapia (etopósido)
Deficiencia humoral	Infusión intravenosa de IgG	Considerar rituximab para casos positivos en VEB Infusiones intravenosas de IgG
Linfoma	Quimioterapia estándar	
Terapia curativa	Trasplante de células madre	Trasplante de células madre

LHH, linfohistiocitosis hemofagocítica; SAP, proteína asociada a SLAM; VEB, virus de Epstein-Bar; XIAP, inhibidor ligado al X de la apoptosis proteica.

De Rezaei N, Mahmoudi E, Aghamohamadi A, et al: X-linked lymphoproliferative syndrome: a genetic condition typified by the triad of infection, immunodeficiency and lymphoma, *Br J Haematol* 152:14, 2010.

diagnóstico de IDCV, sobre todo si hay más de un miembro de la familia afectado con este fenotipo.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 150.1 Tratamiento de los defectos del linfocito B

Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

Excepto para el defecto del ligando de CD40 y la LPX, en los que se recomienda el trasplante de células madre, los únicos tratamientos eficaces para los trastornos primarios del linfocito B son el uso prudente de antibióticos para tratar las infecciones demostradas y la administración de inmunglobulinas. Las formas más frecuentes de tratamiento sustitutivo son con inmunoglobulinas tanto intravenosas como subcutáneas (IGIV O IGSC). Debe demostrarse una deficiencia de anticuerpos amplia antes de iniciar el tratamiento. La razón para utilizar las IGIV o las IGSC es proporcionar los anticuerpos que faltan, no elevar la concentración sérica de IgG ni de sus subclases. La obtención de preparados de inmunoglobulinas seguros y eficaces constituye un avance importante en el tratamiento de los pacientes con déficit de anticuerpos graves, aunque es cara y con frecuencia escasa en Estados Unidos. Casi todos los preparados comerciales se aíslan a partir del plasma normal mediante el método de fraccionamiento con alcohol de Cohn o una modificación de este. La fracción II de Cohn se trata después para eliminar los agregados de IgG. Se añaden sustancias estabilizadoras adicionales, como azúcares, glicina y albúmina para evitar una nueva agregación y proteger a la molécula de IgG durante la liofilización. El etanol utilizado en la preparación de las inmunoglobulinas inactiva el VIH, y la adición de un disolvente orgánico/detergente inactiva a los virus de la hepatitis B y C. Algunos preparados también se nanofiltran para eliminar microorganismos infecciosos. La mayoría de los lotes comercializados se produce a partir del plasma procedente de 10.000 a 60.000 donantes y, por tanto, contienen un amplio espectro de anticuerpos. Cada mezcla debe contener concentraciones adecuadas de anticuerpos frente a抗genos de diferentes vacunas, como el tétanos y el sarampión. Sin embargo, no existe ningún tipo de estandarización basada en los títulos de anticuerpos frente a microorganismos más relevantes, como *S. pneumoniae* y *H. influenzae* del tipo b.

Los preparados de IGIV e IGSC disponibles en Estados Unidos tienen una eficacia y seguridad similares. En el pasado se produjeron algunos casos raros de transmisión del virus de la hepatitis C, pero esto se ha resuelto mediante un tratamiento adicional. No se ha demostrado ninguna transmisión del VIH con ninguno de estos preparados. La IGIV o la IGSC en dosis de 400 mg/kg por mes consiguen concentraciones de IgG cercanas a los límites normales. En pacientes con infecciones respiratorias crónicas o graves están indicadas dosis más altas. Pueden producirse reacciones sistémicas, aunque rara vez constituyen verdaderas reacciones anafilácticas. La neutropenia asociada con defectos de las células B ha respondido al factor de estimulación de colonias granulocíticas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 151

# Defectos primarios de la inmunidad celular

Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

Los defectos en la inmunidad celular, que históricamente se referían a defectos en los linfocitos T, comprenden un gran número de inmunodeficiencias diferentes. Las manifestaciones generalmente incluyen infecciones virales prolongadas, infecciones oportunistas micobacterianas o micóticas y una predisposición a la autoinmunidad. Para facilitar la conceptualización de esta categoría grande y compleja, este capítulo describe inmunodeficiencias en las que el defecto afecta principalmente a las células T y aquellas en las que el defecto altera la función de muchos tipos de células. En el capítulo 152.1 se describe la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG). Estos trastornos se abordan más a fondo clínicamente al considerar si existen o no características no hematológicas.

## SÍNDROME DE DELECIÓN DEL CROMOSOMA 22Q11.2

El síndrome de delección del cromosoma 22q11.2 es el más común de los trastornos de células T, y ocurre en aproximadamente 1 de cada 3.000 nacimientos en Estados Unidos. La delección del cromosoma 22q11.2 interrumpe el desarrollo en la 3.<sup>a</sup> y la 4.<sup>a</sup> bolsa faríngea durante la primera fase de la embriogenia que provoca una hipoplasia o aplasia del timo y de las glándulas paratiroides. También se ven afectadas con frecuencia otras estructuras que se forman en la misma edad, lo que da lugar a anomalías de los vasos grandes (arco aórtico derecho), atresia esofágica, úvula bifida, cardiopatías congénitas (defectos no truncales, auriculares y del tabique interventricular), surco subnasal corto en el labio superior, hipertelorismo, inclinación antimongoloide de los ojos, hipoplasia mandibular y pabellones auriculares con rotación posterior (v. caps. 98 y 128). Las crisis hipocalcémicas durante el periodo neonatal suelen sugerir el diagnóstico.

### Genética y patogenia

Las delecciones del cromosoma 22q11.2 se producen con mucha frecuencia porque las secuencias complejas de repetición que flanquean la región representan un desafío para la ADN polimerasa. Esta afección se hereda de manera autosómica dominante y ocurre con una frecuencia comparable en todas las poblaciones. Dentro de la región eliminada, la haplosuficiencia del factor de transcripción TBX1 parece subyacer a la mayoría del fenotipo. El fenotipo es muy variable; un subconjunto de pacientes tiene un fenotipo que también se ha denominado **síndrome de DiGeorge**, **síndrome velocardiofacial** o **síndrome facial de anomalía conotruncal**.

La hipoplasia variable del timo aparece en el 75% de los pacientes con esta delección, que es más frecuente que la aplasia total; la aplasia está presente en menos del 1% de los pacientes con el síndrome de delección 22q11.2. Algo menos de la mitad de los pacientes con aplasia tímica completa son hemicigóticos en el cromosoma 22q11.2. Alrededor del 15% nace de madres diabéticas. Otro 15% de los niños no tiene factores de riesgo identificables. Aproximadamente, una tercera parte de los lactantes con un síndrome de DiGeorge completo tiene la **asociación CHARGE** (coloboma, defectos cardíacos [del inglés heart], atresia de coanas, retraso del crecimiento o del desarrollo, hipoplasia genital y anomalías óticas [del inglés ear] incluida la sordera). Se encuentran mutaciones en el gen de la proteína 7 ligadora de ADN con dominio helicasa y cromodomino (CHD7) en el cromosoma 8q12.2 en alrededor del 60-65% de los sujetos con el síndrome CHARGE; una minoría presenta mutación en SEMA3E.

Los recuentos absolutos de linfocitos suelen ser solo moderadamente bajos para la edad. Los recuentos de linfocitos T CD3 están reducidos de forma variable, en correspondencia con el grado de hipoplasia tímica. Las respuestas de los linfocitos a la estimulación con mitógeno son nulas, reducidas o normales, dependiendo del grado de deficiencia tímica. Los niveles de inmunoglobulinas son con frecuencia normales, pero existe un incremento de la frecuencia de deficiencia de IgA, niveles bajos de IgM y algunos pacientes desarrollan progresivamente hipogammaglobulinemia.

### Manifestaciones clínicas

Los niños con **hipoplasia** parcial pueden tener pocos problemas con las infecciones y crecen con normalidad. Los pacientes con **aplasia** tímica se parecen a los que padecen IDCG en su susceptibilidad a las infecciones por microorganismos patógenos oportunistas o poco agresivos, incluidos hongos, virus y *Pneumocystis jirovecii*, y a la enfermedad de injerto contra anfitrión cuando reciben transfusiones sanguíneas no irradiadas. Los pacientes con un síndrome de DiGeorge completo pueden presentar un fenotipo atípico en el que aparezcan poblaciones oligoclonales de linfocitos T en la sangre asociados a un exantema y una linfadenopatía. Estos pacientes atípicos tienen un fenotipo parecido al de los pacientes con el **síndrome de Omenn** o el injerto de linfocitos T maternos.

Es muy importante verificar que un lactante tiene aplasia tímica en el momento oportuno porque esta enfermedad es mortal sin tratamiento. Debe obtenerse un recuento de linfocitos T en todos los lactantes nacidos con hipoparatiroidismo primario, síndrome CHARGE y anomalías cardíacas con rasgos sindrómicos. Algunos lactantes están siendo identificados mediante la detección de IDCG en recién nacidos, y cuando se sospecha la delección del 22q11.2 se debe obtener un nivel de calcio en el momento de la evaluación de las células T. Las tres manifestaciones con la mayor morbilidad en la primera infancia son la inmunodeficiencia profunda, la anomalía cardíaca grave y las convulsiones por hipocalcemia. Por tanto, un enfoque temprano en estas manifestaciones está justificado incluso antes de que se confirme el diagnóstico. Los pacientes afectados pueden

desarrollar citopenias autoinmunes, artritis idiopática juvenil, atopía y tumores malignos (linfomas).

### Tratamiento

La inmunodeficiencia en la aplasia tímica es corregible mediante **tránsplantes de tejido tímico** cultivado de sujeto no emparentado. Algunos lactantes con aplasia tímica han recibido trasplantes de médula ósea no fraccionada y no irradiada o de sangre periférica de un hermano con el antígeno leucocítico humano idéntico, con la consiguiente mejora de la función inmunitaria debido a la inmunidad de linfocitos T transferidos por el donante. Los lactantes y niños con recuentos bajos de linfocitos T, pero no lo suficientemente bajos como para considerar el trasplante, deben ser monitorizados para detectar defectos en la evolución de la inmunoglobulina; tienen un riesgo más alto de atopía, que puede complicar las infecciones; y las defensas del huésped pueden permitir la persistencia de la infección. Las intervenciones van desde la higiene de las manos, los probióticos, los antibióticos profilácticos y el manejo de riesgos hasta el reemplazo de inmunoglobulina para el tratamiento de los que hayan demostrado una inmunidad humorla defectuosa.

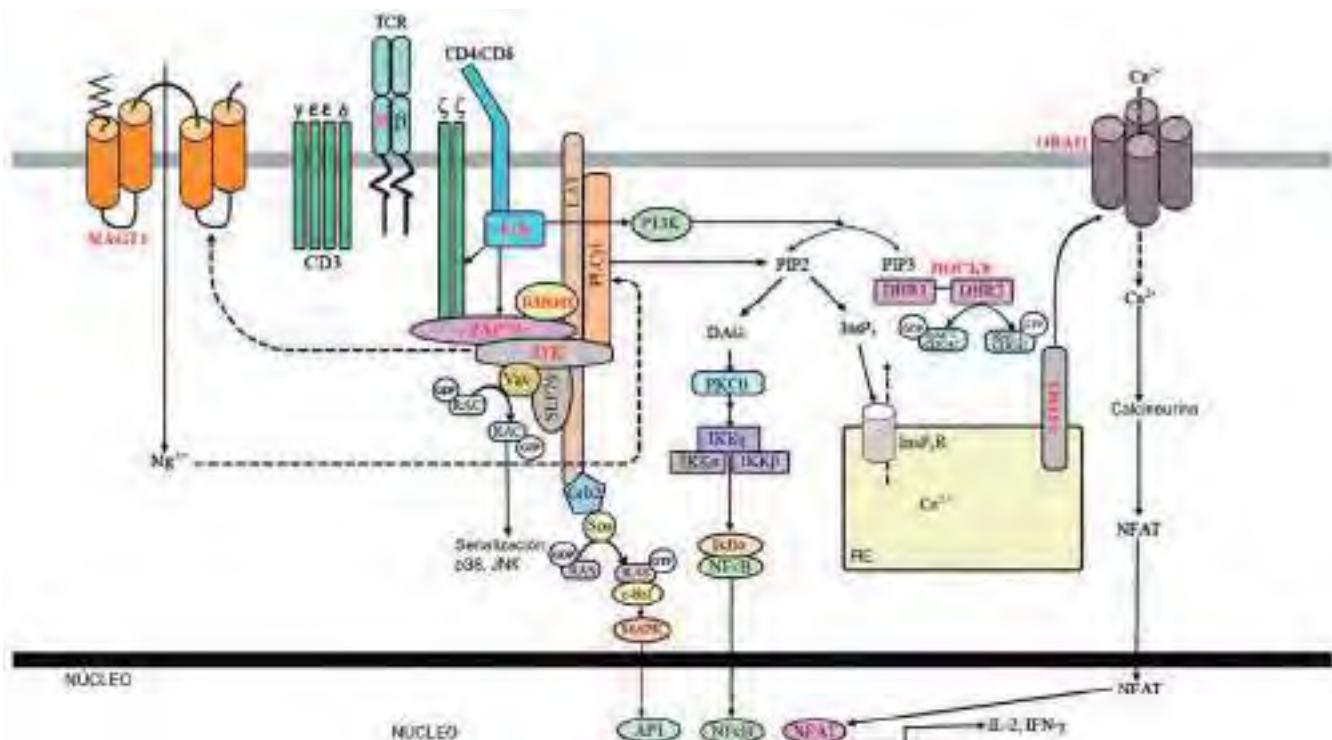
## DEFECTOS EN LA ACTIVACIÓN DEL LINFOCITO T

Los defectos en la activación de linfocito T se caracterizan por la presencia de números elevados o normales de linfocitos T en la sangre que parecen tener un fenotipo normal, pero que no proliferan ni producen citocinas normalmente en respuesta a la estimulación con mitógenos, antígenos u otras señales enviadas al receptor del linfocito T (TCR), esto se debe a una transducción de señal defectuosa desde el TCR hasta las vías metabólicas intracelulares (fig. 151.1). Estos pacientes tienen problemas similares a los de los sujetos que presentan deficiencias en los linfocitos T, y algunas personas con defectos de activación graves del linfocito T pueden presentar un cuadro similar a los pacientes con IDCG (tabla 151.1). En algunos casos, la susceptibilidad a un solo patógeno o a un número limitado de patógenos domina el fenotipo clínico. La susceptibilidad al virus de Epstein-Barr, al citomegalovirus y al virus del papiloma es común en este conjunto de defectos de linfocitos T. La mayoría de las personas con defectos significativos de activación de células T requerirán un trasplante de células madre hematopoyéticas. Aunque cada infección puede ser manejable en las primeras etapas de la vida, el pronóstico a largo plazo no es favorable en muchas de estas afecciones.

### CANDIDIASIS MUCOCUTÁNEA CRÓNICA

La candidiasis mucocutánea crónica (CMC) es un síndrome caracterizado por el deterioro de la respuesta inmunitaria a *Candida*. Algunos de estos defectos genéticos con CMC presentan el **síndrome de la poliendocrinopatía autoinmunitaria del tipo 1 (APS1)**, o poliendocrinopatía autoinmunitaria, candidiasis y displasia ectodérmica [APECED]). Uno de los otros tipos genéticos de CMC se asocia con autoinmunidad y predisposición a otras infecciones (mutaciones por ganancia de función STAT1). Sin embargo, la mayoría de los tipos de CMC genéticamente específicos tienen solamente susceptibilidad a *Candida*. Este tipo de CMC se relaciona con defectos en la vía de los linfocitos Th17. La deficiencia autosómica recesiva en la cadena A del receptor de la interleucina 17 y una deficiencia autosómica dominante de la citocina IL-17F están asociadas con predisposición a *Candida*. Otras inmunodeficiencias en las que aparece *Candida* en el contexto de otra infección también tienen una afectación de los linfocitos Th17. Otro tipo genético de CMC, causado por una mutación en CARD9, tiene una fuerte predisposición a *Candida*, pero también por otros hongos.

Aunque los defectos genéticos subyacentes son variables, la presentación clínica de la CMC es generalmente similar. Los síntomas pueden empezar en el primer mes de vida o no presentarse hasta la 2.<sup>a</sup> década de vida. El trastorno se caracteriza por infecciones mucosas y cutáneas crónicas y graves por *Candida*. Los pacientes no suelen presentar la enfermedad sistémica por *Candida* excepto lo que se indica más adelante. El tratamiento antimicótico tópico puede proporcionar una mejoría limitada al inicio de la evolución de la enfermedad, pero generalmente son necesarios los tratamientos sistémicos con azoles, y la resistencia a los antimicóticos se desarrolla en un momento más adelante de la vida. La infección suele responder temporalmente al tratamiento pero no se erradica y recurre. Los pacientes con mutaciones del gen CARD9 tienen una predisposición a las infecciones micóticas más grave que los pacientes con la CMC típica. Se han descrito dos pacientes con mutaciones del CARD9 que sufrieron septicemias micóticas además de CMC; también hubo una infección profunda por dermatofitos.



**Fig. 151.1** Representación esquemática de la transmisión de señales desde el complejo del receptor del linfocito T CD3. Las moléculas cuyas mutaciones se han asociado a defectos parciales en el desarrollo del linfocito T y al deterioro de la función del linfocito T se indican en rojo y se resaltan en negrita. AP1, proteína activadora 1; DHR, región homóloga a DOCK; Grb2, proteína unida al receptor para el factor de crecimiento 2; IKK, cinasa IkB; JNK, cinasa N-terminal de c-Jun; MAPK, proteína-cinasa activada por el mitógeno; NFAT, factor nuclear de los linfocitos T activados; NFκB, factor nuclear κB; PI3K, fosfoinositol 3-cinasa; PIP3, fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato; RE, retículo endoplásmico. (De Notarangelo L: Partial defects of T-cell development associated with poor T-cell function, J Allergy Clin Immunol 131:1299, 2013.)

**Tabla 151.1** Base génica de las enfermedades por inmunodeficiencia celular primaria

PRODUCTO GÉNICO	EFFECTO EN LOS LINFOCITOS T	SUSCEPTIBILIDAD A INFECCIONES
Lck	↓ CD4 ↓ CD8	Infecciones virales de forma predominante
CD8α	↓ Déficit de CD8	Infecciones virales de forma predominante
ZAP-70	Déficit de CD8	Infecciones virales de forma predominante
RhoH	↓ Linfocitos CD4 <sup>+</sup> vírgenes	Verrugas
ITK	↓ Linfocitos CD4 <sup>+</sup> vírgenes Ausencia de linfocitos NKT	Virus de Epstein-Barr
Deleción 22q11.2	Hipoplasia tímica (síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial)	Altamente variable
CD3γ y	Déficit de CD3	Infecciones virales de forma predominante
TRAC	Déficit de linfocitos con TCR-αβ	Similar a IDCG
Coronina 1A	↓ CD4 ↓ CD8	Similar a IDCG
MST1/STK4	↓ Linfocitos T vírgenes Número bajo de emigrantes tímicos recientes, repertorio restringido de linfocitos T	Verrugas
AIRE	APECED, candidiasis mucocutánea crónica, autoinmunidad paratiroides y suprarrenal	Cándida
TBX1	Hipoplasia tímica	Fenotipo similar al de la delección 22q11.2

AIRE, regulador autoinmunitario; APECED, poliendoocrinopatía autoinmunitaria, candidiasis y displasia ectodérmica; IDCG, inmunodeficiencia combinada grave; Ig, inmunoglobulina; ITK, déficit de tirosina cinasa inducible por IL-2; MST1, factor estimulador del macrófago 1; NKT, linfocito T natural killer; RhoH, miembro H de la familia homóloga a Ras; TCR, receptor del linfocito T; STK4, treonina y serina cinasa 4; TRAC, región constante de la cadena α del receptor del linfocito T; ZAP-70, proteína 70 asociada a zeta.

## POLIENDOCRINOPATÍA AUTOINMUNITARIA, CANDIASIS Y DISPLASIA ECTODÉRMICA

Los pacientes con este síndrome presentan una CMC y una poliendocrinopatía autoinmunitaria, lo que desarrolla habitualmente un hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison antes de la edad adulta. Características adicionales son el hipogonadismo en hombre y mujer, la hepatitis crónica activa, la alopecia, el vitíligo, la anemia perniciosa, la hipoplasia del esmalte, la diabetes del tipo 1, asplenia, malabsorción, nefritis intersticial, hipotiroidismo, hipopituitarismo y el síndrome de Sjögren. El APECED, o APS1, está causado por una mutación en el gen regulador autoinmunitario (*AIRE*) (v. tabla 151.1). El producto génico, *AIRE*, se expresa en cantidades altas en células estromales purificadas de médula tímica humana y se cree que regula la expresión en la superficie celular de proteínas específicas del tejido, como insulina y tiroglobulina. La expresión de estas proteínas propias permite la selección negativa de los linfocitos T autorreactivos durante su desarrollo. Que no se produzca esta selección negativa provoca la destrucción autoinmunitaria específica del órgano.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 152

# Inmunodeficiencias que afectan a múltiples tipos celulares

Jennifer R. Heimall, Jennifer W. Leiding,  
Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

Las manifestaciones de inmunodeficiencias que afectan a múltiples tipos de células van desde graves a leves; estas afecciones pueden presentarse con infección grave, infecciones recurrentes, infecciones inusuales o autoinmunidad. El trastorno más grave es la inmunodeficiencia combinada grave. Otras inmunodeficiencias combinadas incluyen defectos de la inmunidad innata y defectos que conducen a la desregulación inmunitaria; esta última categoría se asocia típicamente con la autoinmunidad grave. Las inmunodeficiencias combinadas se caracterizan por una predisposición a las infecciones virales, y las inmunodeficiencias innatas son susceptibles a una serie de bacterias.

## 152.1 Inmunodeficiencia combinada grave

Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

La inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) está causada por diversas mutaciones genéticas que dan lugar a la ausencia de función de los linfocitos T y B. Los pacientes con este grupo de trastornos tienen la inmunodeficiencia más grave.

### PATOGENIA

La IDCG se debe a mutaciones en genes cruciales para el desarrollo de la célula linfoide (tabla 152.1 y fig. 152.1). Todos los pacientes con IDCG tienen timos muy pequeños que no contienen timocitos, no se distingue en ellos la corteza de la médula y carecen de corpúsculos de Hassall. El epitelio tímico tiene un aspecto histológico normal. Las áreas folicular y paracortical del bazo están desprovistas de linfocitos. Los ganglios linfáticos, las amígdalas, las adenoides y las placas de Peyer están ausentes o muy poco desarrolladas.

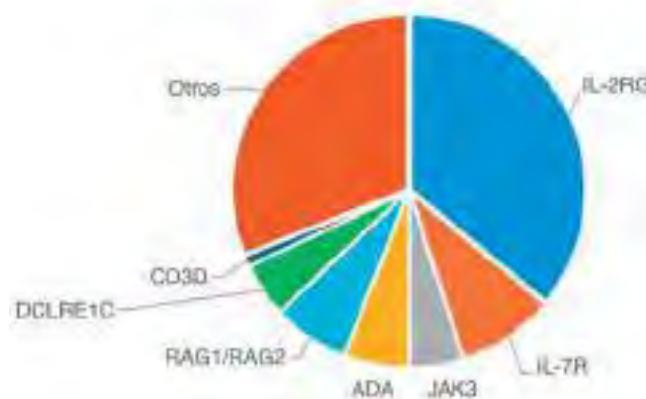
### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La IDCG está incluida en el programa de evaluación del recién nacido en muchos estados. Por tanto, los lactantes son identificados antes de los síntomas, lo que ha mejorado drásticamente la supervivencia de los lactantes con IDCG. Unos pocos tipos genéticos de IDCG no se detectan por el cribado en el recién nacido, y hay algunos estados donde la revisión del recién nacido para IDCG todavía no se realiza.

Cuando los bebés con IDCG no son detectados a través del cribado en el recién nacido, con mayor frecuencia debutan con **infección**. Diarrea, neumonía, otitis media, sepsis e infecciones cutáneas son presentaciones comunes. Infecciones con una variedad de organismos oportunistas, ya sea por exposición directa o inmunización, pueden llevar a la muerte. Los riesgos potenciales incluyen *Candida albicans*, *Pneumocystis jirovecii*, el virus de la parainfluenza 3, el adenovirus, el virus respiratorio sincitial (VRS), la vacuna de rotavirus, el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus de la varicela-zóster, el virus del sarampión, los virus de la vacuna MMRV (sarampión, parotiditis, rubéola, varicela) o el bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Los lactantes afectados también carecen de la capacidad de rechazar tejido extraño y tienen, por tanto, el riesgo de sufrir una **enfermedad de injerto contra huésped (EICH)** grave o mortal por los linfocitos T de los productos sanguíneos no irradiados o una EICH menos grave por linfocitos T inmunocompetentes maternos que atraviesan la placenta mientras el lactante está dentro del útero. Esta devastadora presentación se caracteriza por la expansión de las células alogénicas, erupción, hepatosplenomegalia y diarrea. Una tercera presentación se denomina a menudo **síndrome de Omenn**, en el que unas pocas células generadas en el lactante se expanden y causan un cuadro clínico similar al de la EICH (fig. 152.2). La diferencia en este caso es que las células son las propias del lactante.

Una característica clave de la IDCG es que casi todos los pacientes tendrán un recuento bajo de linfocitos. Una combinación de infecciones oportunistas y un recuento persistentemente bajo de linfocitos es una indicación

Tipos de IDCG identificados en un estudio de cohortes retrospectivo



Tipos de IDCG identificados en cribado neonatal

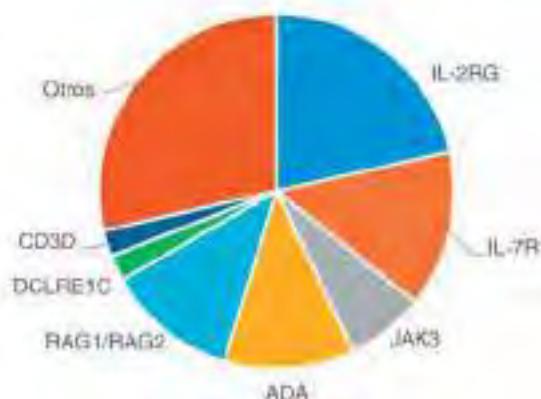


Fig. 152.1 Frecuencias relativas de diferentes tipos génicos de inmunodeficiencia combinada grave (IDCG). ADA, adenosina desaminasa; IL-7R, receptor de la interleucina 7; Jak, cinasa Janus; RAG, gen activador de la recombinasa.

**Tabla 152.1** Base génica y variantes de la IDCG

ENFERMEDAD	HERENCIA	POSSIBLE PATOGENIA	CARACTERÍSTICAS ADICIONALES	TRATAMIENTO
Disgenesia reticular	AR	Deterioro del metabolismo de la energía mitocondrial y la diferenciación leucocitaria	Neutropenia grave, sordera. Mutaciones en la adenilato cinasa 2	G-CSF, TCMH
Déficit de adenosina desaminasa	AR	Acumulación de nucleosídicos purínicos tóxicos	Anomalías neurológicas, hepáticas, renales, pulmonares y óseas y de la médula ósea	TCMH, PEG-ADA, genoterapia
Déficit de IL-2Rγ	Ligado al X	Transmisión anómala de señales desde el receptor para la IL-2 y otros receptores que contienen γc (IL-4, 7, 9, 15, 21)	Ninguna	TCMH
Déficit de Jak3	AR	Transmisión anómala de señales a continuación de γc	Ninguna	TCMH
Déficit de RAG1 y 2	AR	Recombinación V(D)J defectuosa	Ninguna	TCMH
Déficit de Artemisa	AR	Recombinación de V(D)J defectuosa, sensibilidad a la radiación	Defectos del gen DCLERE1C	TCMH
Déficit de ADN-PK	AR	Recombinación V(D)J defectuosa	Ninguna	TCMH
Déficit de ADN ligasa IV	AR	Recombinación V(D)J defectuosa, sensibilidad a la radiación	Retraso del crecimiento, microcefalia, anomalías en la médula ósea, neoplasias malignas linfáticas	TCMH
Cernunnos-XLF	AR	Recombinación V(D)J defectuosa, sensibilidad a la radiación	Retraso del crecimiento, microcefalia, cara de pájaro, defectos óseos	TCMH
Déficit de CD3δ	AR	Cese de la diferenciación de los timocitos en el estadio CD4 <sup>-</sup> CD8 <sup>-</sup>	El tamaño del timo puede ser normal	TCMH
Déficit de CD3	AR	Cese de la diferenciación de los timocitos en el estadio CD4 <sup>-</sup> CD8 <sup>-</sup>	Ausencia de linfocitos T γ/δ	TCMH
Déficit de CD3ζ	AR	Transmisión anómala de las señales	Ninguna	TCMH
Déficit de IL-7Rα	AR	Transmisión anómala de señales de IL-7R	Ausencia de timo	TCMH
Déficit de CD45	AR		Ninguna	TCMH
Déficit de coronina 1A	AR	Salida anómala del linfocito T del timo y de los ganglios linfáticos	Tamaño normal del timo. Trastorno de déficit de atención	TCMH

AR, autosómico recesivo; G-CSF, factor estimulante de las colonias de granulocitos; IL, interleucina; Jak3, cinasa Jano 3; PEG-ADA, adenosina desaminasa modificada con polietilenglicol; RAG1, RAG2, genes activadores de la recombinasa 1 y 2; TCMH, trasplante de células madre hematopoyéticas; V(D)J, variabilidad, diversidad y dominios de unión.

Adaptada de Roifman CM, Grunebaum E: Primary T-cell immunodeficiencies. En Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, et al, editors: *Clinical immunology*, ed 4. Philadelphia, 2013, Saunders, pp. 440-441.



**Fig. 152.2** Características clínicas típicas en un lactante con síndrome de Omenn. Obsérvese el eritroderma generalizado con piel escamosa, alopecia y edema. (De Leung DYM, Szeffler SJ, Bonilla FA, et al, editors: *Pediatric allergy: principles and practice*, ed 3, Philadelphia, 2016, Saunders, p 82.)

para detectar la IDCG. La estrategia diagnóstica tanto para los lactantes sintomáticos como para los detectados por el cribado del recién nacido es realizar una citometría de flujo para cuantificar los linfocitos T, B y *natural killer* (NK) en el lactante. Los marcadores CD45RA y CD45RO pueden ser útiles para distinguir el injerto materno y el síndrome de Omenn. La función de las células T también se evalúa a menudo midiendo las respuestas proliferativas a la estimulación.

Todos los tipos genéticos de IDCG están asociados con una inmunodeficiencia profunda. Un pequeño número tiene otras características asociadas o características atípicas que es importante reconocer. La deficiencia de adenosina desaminasa (ADA) puede estar asociada con la proteinosis alveolar pulmonar y la displasia condroósea. La deficiencia de adenilato cinasa 2 (AK2) causa un cuadro conocido como **disgenesia reticular** en el que los neutrófilos, las células mieloides y los linfocitos están todos bajos. Esta afección también se asocia a menudo con la sordera.

## TRATAMIENTO

La IDCG es una verdadera urgencia pediátrica inmunológica. A no ser que se consiga la reconstrucción inmunitaria mediante un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) o terapia génica, la muerte suele producirse durante el primer año de vida y, casi invariablemente, antes del segundo año. La TCMH en un lactante antes de la infección se asocia con una tasa de supervivencia del 95%. La IDCG con déficit de ADA y la IDCG ligada al X se han tratado con buenos resultados con genoterapia. Los primeros ensayos de terapia génica se asociaron con un riesgo de malignidad, pero esto no se ha visto en ensayos con nuevos vectores. La IDCG con déficit de ADA también puede tratarse con inyecciones repetidas de ADA bovina modificada con polietilenglicol (PEG-ADA), aunque la reconstitución inmunitaria conseguida no es tan efectiva como con las células madre o la genoterapia.

## GENÉTICA

Los cuatro tipos más comunes de IDCG son la forma ligada al cromosoma X, causada por mutaciones en *CD132*; deficiencias autosómicas recesivas *RAG1* y *RAG2*; y deficiencia de *ADA*. En la [tabla 152.1](#) se enumeran las formas adicionales. Para la IDCG ligada al cromosoma X y la deficiencia de *ADA* existe la terapia genética, pero la asesoría genética es la razón más convincente para la secuenciación genética para identificar el defecto genético. Varios defectos genéticos específicos están asociados con una mayor sensibilidad a la radiación y a la quimioterapia, y su identificación temprana puede conducir a una mejor experiencia de trasplante.

La secuenciación se realiza a menudo solicitando un panel de genes IDCG. Existen ciertas características de laboratorio que predicen defectos genéticos específicos. Cuando tanto las células T como las células B están bajas, a menudo la causa es un gen que codifica una proteína involucrada en la recombinación de la V(D)J. De manera similar, ciertos defectos de los receptores de citocinas están asociados con fenotipos específicos de linfocitos.

Las mutaciones hipomórficas en los genes que se asocian con mayor frecuencia con la IDCG pueden llevar a fenotipos variados. Esta condición a menudo se conoce como IDCG con fugas, refiriéndose a que la mutación es «fugaz» para el desarrollo de algunos linfocitos. Los fenotipos con fugas van desde el drástico fenotipo del síndrome de Omenn hasta la inmunodeficiencia de inicio tardío, los granulomas y la autoinmunidad.

*La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).*

## 152.2 Inmunodeficiencias combinadas

Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

La inmunodeficiencia combinada (IDC) se distingue de la IDCG por la baja pero no ausente función del linfocito T. La IDC es un síndrome con diversas causas. Los pacientes con IDC tienen infecciones pulmonares recurrentes o crónicas, retraso del crecimiento, candidiasis cutánea u oral, diarrea crónica, infecciones cutáneas recurrentes, septicemia por bacterias gramnegativas, infecciones de la vía urinaria y una varicela grave durante la lactancia. Aunque suelen sobrevivir más que los lactantes con IDCG, no crecen y a menudo fallecen antes de la edad adulta. Son frecuentes la neutropenia y la eosinofilia. Las inmunoglobulinas séricas pueden ser normales o estar elevadas en todas sus clases, pero en algunos casos hay un déficit selectivo de IgA, una elevación acentuada de IgE y una elevación de las concentraciones de IgD. Aunque la capacidad para formar anticuerpos está deteriorada en la mayoría de los pacientes, no es nula.

Los estudios de la función inmunitaria celular muestran linfopenia, deficiencias de linfocitos T y respuestas proliferativas y linfocíticas extremadamente bajas, pero no nulas, frente a mitógenos, antígenos y células alógenas *in vitro*. En el tejido linfático periférico no hay linfocitos paracorticales. El timo es habitualmente muy pequeño, con muy pocos timocitos, y no suele tener corpúsculos de Hassall.

### HIPOPLASIA DE CARTÍLAGO Y PELO

La hipoplasia de cartílago y pelo (HCP) es una forma inusual de **enanismo con extremidades cortas** en el que se presentan infecciones frecuentes y graves. Se produce, en una alta frecuencia, entre los amish y en los finlandeses.

#### Genética y patogenia

La HCP es un trastorno autosómico recesivo. Se han identificado numerosas mutaciones que se segregan junto al fenotipo HCP en el gen de la ARNasa MRP (*RMRP*) no traducido. La endorribonucleasa RMRP consta de una molécula de ARN unida a varias proteínas, y tiene al menos dos funciones: escisión del ARN en la síntesis del ADN mitocondrial y escisión nucleolar de pre-ARN. Las mutaciones de *RMRP* producen la HCP al interrumpir una función de *RMRP* ARN que afecta a múltiples sistemas orgánicos. Los estudios de laboratorio muestran un número reducido de linfocitos T y una proliferación defectuosa de estos linfocitos por una alteración intrínseca relacionada con la fase G1, lo que da lugar a un ciclo celular más largo en células individuales. La función y el número de linfocitos NK están elevados.

#### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son manos cortas y carnosas; piel redundante; articulaciones hiperextensibles en las manos y en los pies, pero incapacidad para extender los codos por completo, y cabello y cejas finos, escasos y

claros. El rango de infecciones son entre intermedias y graves. Los trastornos asociados con eritrogénesis deficiente, enfermedad de Hirschsprung y mayor riesgo de sufrir neoplasias malignas. Los huesos muestran en las radiografías un festoneado y cambios escleróticos o quísticos en las metáfisis, así como un aumento de las uniones costocondrales de las costillas. Algunos pacientes se han tratado con TCMH.

## SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH

El síndrome de Wiskott-Aldrich es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X que se caracteriza por dermatitis atópica, púrpura trombocitopenia con megacariocitos de aspecto normal pero plaquetas pequeñas y defectuosas y susceptibilidad a la infección.

#### Genética y patogenia

La proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP) se une a CDC42H2 y Rac, miembros de la familia Rho de trifosfatas de guanosina. La proteína WASP controla el ensamblaje de los filamentos de actina necesarios para la migración celular y las interacciones célula-célula.

#### Manifestaciones clínicas

Los pacientes tienen, a menudo, hemorragias prolongadas en la zona de circuncisión o diarreas sanguinolentas durante la lactancia. La trombocitopenia no está causada inicialmente por los anticuerpos antiplaquetarios. Suelen aparecer **dermatitis atópica e infecciones recidivantes** durante el primer año de vida. *Streptococcus pneumoniae* y otras bacterias con cápsulas de polisacáridos producen otitis media, neumonía, meningitis y septicemia. Más adelante se hacen frecuentes las infecciones por agentes como *P. jirovecii* y los virus herpes. Las principales causas de muerte son las infecciones, las hemorragias y las neoplasias malignas asociadas con el VEB.

Los pacientes con este defecto tienen siempre una respuesta inmunitaria humoral anómala frente a抗ígenos polisacáridos, como se ve por la ausencia o gran disminución de isohemaglutininas, y una respuesta de anticuerpos escasa o ausente tras la inmunización con vacunas de polisacáridos. El patrón predominante de inmunoglobulinas es una concentración sérica baja de IgM, una elevación de la IgA y la IgE, y una concentración de baja a normal de IgG. Debido a los profundos déficits de anticuerpos, estos pacientes deben recibir reemplazo de inmunoglobulinas sea cual sea la concentración sérica de los diferentes isotipos de anticuerpos. Los porcentajes de linfocitos T están ligeramente reducidos y las respuestas linfocíticas a los mitógenos están disminuidas de forma variable.

#### Tratamiento

Una buena asistencia de apoyo comprende la nutrición adecuada, reemplazo de inmunoglobulinas, el uso de vacunas con microorganismos muertos y el tratamiento intensivo del eczema y las infecciones cutáneas asociadas. El TCMH es el tratamiento de elección, cuando existe disponibilidad de un donante compatible de alta calidad, y suele ser curativo. El TCMH autólogos corregidas genéticamente ha dado lugar a beneficios sostenidos en seis pacientes.

## ATAXIA-TELANGIECTASIA

La ataxia-telangiectasia es un síndrome complejo con anomalías inmunitarias, neurológicas, endocrinológicas, hepáticas y cutáneas.

#### Genética y patogenia

El gen de la ataxia-telangiectasia (*ATM*), codifica una proteína primordial para las respuestas frente al ADN dañado. Las células de los pacientes, así como de los portadores heterocigóticos, tienen una mayor sensibilidad a la radiación ionizante, reparan mal el ADN y presentan con frecuencia anomalías cromosómicas.

Las pruebas de laboratorio de la función linfocítica han mostrado, en general, respuestas proliferativas moderadamente deprimidas frente a mitógenos del linfocito B y T. Los porcentajes de linfocitos CD3 y CD4 están algo reducidos, con porcentajes normales o aumentados de CD8 y un número elevado de linfocitos γ/δ. El timo es muy hipoplásico, muestra una mala organización y carece de corpúsculos de Hassall.

#### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más prominentes son **ataxia cerebelosa progresiva, telangiectasias oculocutáneas, enfermedad sinopulmonar crónica**, elevada incidencia de neoplasias malignas e inmunodeficiencia humoral y celular variable. La ataxia suele ser evidente poco después de que el niño comienza a andar y progresa hasta que, habitualmente a los 10-12 años, el niño ha de usar silla de ruedas. Las telangiectasias comienzan a aparecer entre los 3 y los 6 años de edad. La anomalía inmunitaria humoral más



**Fig. 152.3** Extensas láminas de molusco en la oreja (**A**) y en el tronco (**B**). (De Purcell C, Cant A, Irvine AD: DOCK8 primary immunodeficiency syndrome, Lancet 386:982, 2015.)

frecuente es la falta selectiva de IgA, que aparece en el 50-80% de estos pacientes. Las concentraciones de IgG2 o de IgG totales pueden estar reducidas y los títulos de anticuerpos específicos pueden verse disminuidos o ser normales. Se producen infecciones sinopulmonares recidivantes en, aproximadamente, el 80% de estos pacientes. Aunque las infecciones víricas habituales no suelen producir secuelas, se han producido casos de varicela mortal. Las neoplasias malignas asociadas con la ataxia-telangiectasia suelen ser del tipo linforreticular, pero también se encuentran adenocarcinomas. Los portadores de la mutación no afectados tienen una mayor incidencia de neoplasias malignas.

### SÍNDROME DE HIPERGAMMAGLOBULINEMIA E AUTOSÓMICO DOMINANTE

Este síndrome está asociado con atopía de inicio temprano e infecciones de piel y pulmones recurrentes.

#### Genética y patogenia

El síndrome de la hipergammaglobulinemia E autosómico dominante está causado por mutaciones heterocigóticas del gen que codifica transductores de señales y activadores de transcripción 3 (STAT-3). Estas mutaciones dan lugar a un efecto negativo dominante. Las muchas manifestaciones clínicas son causadas por un compromiso de la señalización descendente de la interleucina (IL)-6, interferón de tipo 1, IL-22, IL-10 y receptores del factor de crecimiento epidérmico (FCE).

#### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas características son los abscesos estafilocócicos, los neumatoceles, la osteopenia y las características faciales toscas. Hay una historia desde la lactancia de abscesos estafilocócicos recurrentes que afectan a la piel, los pulmones, las articulaciones, las vísceras y otros lugares. Aparecen neumatoceles persistentes debido a las neumonías recidivantes. Los pacientes suelen tener antecedentes de sinusitis y mastoiditis. El segundo microorganismo patógeno más frecuente es *Candida albicans*. No suele haber síntomas respiratorios alérgicos. La dermatitis pruriginosa que se produce no es un eczema atópico típico y no siempre persiste. Pueden presentar frente prominente, ojos de asentamiento profundo y muy separados, puente nasal ancho, punta nasal muy carnosa, prognatismo leve, asimetría facial y hemihipertrofia, aunque estas son más evidentes en la edad adulta. En los niños mayores se produce un retraso en la caída de los dientes de leche, fracturas recidivantes y escoliosis.

Estos pacientes muestran una concentración excepcionalmente elevada de IgE en el suero, una concentración de IgD alta en el suero, concentraciones en general normales de IgG, IgA e IgM, eosinofilia pronunciada en sangre y espuma y respuestas celulares y de anticuerpos deficientes frente a neoantígenos. Tradicionalmente, las concentraciones de IgE mayores de 2.000 IU/ml confirman el diagnóstico. Sin embargo, las concentraciones de IgE pueden fluctuar e incluso disminuir en los adultos. En los recién nacidos y en los lactantes con dermatosis pustular pruriginosa, las concentraciones de IgE se elevarán con la edad y, generalmente, están en el percentil 100. Los estudios de laboratorio muestran porcentajes normales de linfocitos T, B y NK sanguíneos, excepto para un menor porcentaje de linfocitos B con el fenotipo de memoria (CD45RO) y una falta o déficit de linfocitos T cooperadores tipo 17 (Th17). La mayoría de los pacientes tiene respuestas de proliferación normales de linfocitos T frente a mitógenos, pero respuestas muy bajas o nulas frente a antígenos o células alógenas de miembros de la familia. La sangre, el espuma y las secciones histológicas de los ganglios

linfáticos, el bazo y los quistes pulmonares muestran una marcada eosinofilia. Los corpúsculos de Hassall y la arquitectura tímica son normales. La terapia está generalmente dirigida a la prevención de la infección mediante el uso de antimicrobianos y el reemplazo de inmunoglobulinas.

### DEFICIENCIAS DEL DOCK8

La deficiencia de DOCK8 («dedicador» de citocinesis 8) es una condición autosómica recesiva que con mayor frecuencia se presenta con un eczema muy grave en la infancia y en la niñez. Las **infecciones virales cutáneas** y la **susceptibilidad al CMV, VEB y criptosporidios** son comunes (fig. 152.3). La susceptibilidad infecciosa tiende a empeorar con el tiempo, al igual que las características de laboratorio de la disfunción inmunológica, a menudo con un recuento bajo de células T y una función proliferativa deficiente. Aunque estos pacientes pueden sobrevivir hasta la edad adulta sin trasplante, sufren muchas complicaciones y su calidad de vida suele ser deficiente. Por esta razón, la mayoría de los pacientes ahora son trasplantados a una edad temprana para evitar las complicaciones posteriores.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 152.3 Defectos de la inmunidad innata

Jennifer R. Heimall y Kathleen E. Sullivan

El sistema inmunológico innato es la característica de respuesta más temprana de las defensas del huésped en los vertebrados. Los componentes incluyen la función de barrera física de la piel y las superficies de la mucosa, el complemento, los neutrófilos, los macrófagos, las células dendríticas (CD), las células NK y sus citocinas asociadas. La activación de la inmunidad innata depende esencialmente de un grupo de **receptores de reconocimiento de patrones (PRR)** que responden a las infecciones del huésped o al daño tisular en cuestión de minutos. Estos receptores están todos codificados en la línea germinal y, por tanto, pueden ser expresados en todas las células, donde sirven como monitores fundamentales de la presencia de **patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP)**.

### DEFECTOS DE INTERFERÓN $\gamma$ , RECEPTOR 1 Y 2, IL-12, RECEPTOR $\beta$ 1 E IL-12P40

Entre los defectos mejor descritos de la inmunidad innata se encuentran los asociados con la susceptibilidad a micobacterias no tuberculosas. Estos defectos están asociados con anomalías en el eje de señalización interferón gamma (IFN- $\gamma$ )-IL-12.

#### Patogenia

La interleucina 12 es una citocina secretada por macrófagos, neutrófilos y CD en respuesta a la infección por micobacterias y otros microbios. La IL-12 se une a los receptores de los linfocitos NK y T para estimular la secreción de IFN- $\gamma$ . El IFN- $\gamma$  es crucial en la activación de la secreción fagocítica del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y en la destrucción del microbio fagocitado. El IFN- $\gamma$  activa los fagocitos a través de la unión del receptor 1 de IFN- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ R1) que se encuentra en una forma homodimerizada asociada con la Janus cinasa 1 (Jak1) que recluta y une el receptor 2 de IFN- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ R2) que se asocia con la Janus cinasa-2 (Jak2). Jak1 y Jak2

son entonces transfosforiladas, lo que lleva a la fosforilación del IFN- $\gamma$ R1 y al acoplamiento posterior del transductor de señal y activador de la transcripción 1 (STAT1). El STAT1 fosforilado luego homodimeriza y transloca al núcleo celular para inducir la transcripción de genes. La deficiencia de cualquiera de estos componentes tiene un impacto significativo en la activación de los fagocitos.

### Manifestaciones clínicas

La deficiencia de IFN- $\gamma$ R1 conduce a una alteración de la unión y señalización de IFN- $\gamma$  y a la incapacidad para formar granulomas maduros e indica un riesgo de **susceptibilidad a especies de *Micobacterias* y *Salmonella***. Existen formas autosómicas recesivas (AR) y autosómicas dominantes (AD) de este defecto. En la forma AR son tanto defectos parciales como completos. En la forma AR completa, los pacientes se presentan con un inicio temprano de micobacterias diseminadas, y se ha comunicado que algunos se presentan con *Salmonella* no tifoidea o *Listeria monocytogenes*. El tratamiento debe dirigirse a la infección en curso, utilizando múltiples agentes antimicrobianos sin interrupción. El TCMH se ha utilizado una vez que la enfermedad micobacteriana está controlada, pero requiere acondicionamiento para permitir el injerto mieloide necesario para corregir la enfermedad subyacente. En la forma de AR parcial, la deficiencia de IFN- $\gamma$ R1 también se asocia con infecciones diseminadas por micobacterias y *Salmonella*, pero se trata con el tratamiento sintomático de las infecciones y la consideración de la terapia de IFN- $\gamma$  para inducir niveles séricos más altos de IFN- $\gamma$ . La forma AD es también un defecto parcial en la señalización de IFN- $\gamma$  y se presenta con mayor frecuencia con osteomielitis por micobacterias, aunque también se han descrito infecciones por *Salmonella* e *Histoplasma*. Similar al defecto parcial de AR, estos pacientes pueden ser tratados con terapia antimicrobiana de las infecciones e inyecciones suplementarias de IFN- $\gamma$ . La deficiencia de IFN- $\gamma$ R2 es un defecto AR que también tiene formas parciales y completas. La forma completa es una fenocopia para completar el IFN- $\gamma$ R1, que se presenta con infecciones micobacterianas de inicio temprano, graves y diseminadas. El tratamiento implica una terapia ininterrumpida con múltiples fármacos para las infecciones y la consideración del TCMH. Una forma parcial de IFN- $\gamma$ R2 también se presenta con infecciones leves pero potencialmente diseminadas de micobacterias o *Salmonella*, que pueden ser controladas con terapia antibiótica, la cual se puede detener una vez que la infección se resuelva.

Las deficiencias de los componentes del receptor de la IL-12 (IL-12R) también han sido descritas como hereditarias en forma AR, con defectos tanto en la cadena de la IL-12p40 como en la IL-12/IL-23R $\beta$ 1 compartida, causando una secreción deficiente de IFN- $\gamma$  y la consiguiente susceptibilidad a las micobacterias y a la *Salmonella*. Ambas formas de defectos de la IL-12R se caracterizan por una enfermedad relativamente leve, con cierta capacidad para formar lesiones granulomatosas en respuesta a infecciones por micobacterias. Estos defectos generalmente se pueden tratar con antimicrobianos y suplementos de IFN- $\gamma$ . Los defectos parciales en STAT1, heredados de una manera AD, están asociados con la susceptibilidad a *Mycobacteria*, mientras que los defectos AR completos en STAT1 están asociados con la susceptibilidad a micobacterias así como defectos en las respuestas a IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ , lo que lleva a infecciones por herpesvirus fulminantes. Otros defectos asociados con la producción deficiente de IFN- $\gamma$  que conducen a una mayor susceptibilidad a las micobacterias incluyen defectos hereditarios AR en ISG-15, que se asocia con calcificaciones cerebrales inducidas por micobacterias, y la deficiencia de ROR $\gamma$ C, que conduce a una falta de células T productoras de IL-17, además de a una carencia de producción de IFN- $\gamma$ . Los defectos de ROR $\gamma$ C se asocian con un mayor riesgo de candidiasis además de las infecciones por micobacterias. Los defectos de Tyk2, heredados en forma de AR, generalmente se presentan con susceptibilidad a las bacterias, hongos y virus intracelulares. Las mutaciones AD en el factor regulador del interferón 8 (FRI8) también se asocian con una disminución de la producción de IL-12 por parte de los CD1-DC, lo que aumenta el riesgo de infección micobacteriana recurrente, que puede ser tratada con terapia antimicrobiana.

### IL-1R ASOCIADO A DEFICIENCIA DE CINASA 4 Y FACTOR 88 DE DIFERENCIACIÓN MIELOIDE

Los receptores tipo Toll (TLR) son los PRR mejor descritos en humanos y su deficiencia causa casi de forma uniforme susceptibilidad a las infecciones.

### Patogenia

Entre los que se expresan en la superficie celular, los TLR1, TLR2 y TLR6 se unen a las lipoproteínas y son importantes en la defensa contra bacterias y hongos, el TLR4 se une a los lipopolisacáridos y desempeña un papel importante en la defensa contra las bacterias gramnegativas, así como

contra la proteína de fusión del VRS. El TLR5 se une a la flagelina, que se encuentra en muchos organismos bacterianos. Los TLR restantes (3, 7, 8 y 9) se expresan intracelularmente, responden a los ácidos nucleicos y son iniciadores de la respuesta del huésped para la defensa viral. Cuando se unen a su PMAP, los TLR activan una cascada de señalización intracelular que en la mayoría de los casos utiliza el gen de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88 (MyD88) y la cinasa asociada a IL-1R 4 (IRAK4). El TLR4 también envía señales utilizando el adaptador que induce interferón B (TRIF) que contiene el dominio Toll/IL-1R. Tanto MyD88 como TRIF pueden llevar a la activación del factor nuclear (NF- $\kappa$ B a través del complejo IKK para inducir la producción de citocinas proinflamatorias. El complejo IKK está compuesto por IKK $\alpha$  e IKK $\beta$ , e IKK $\gamma$  (*NF- $\kappa$ B essential modulator*, o NEMO).

### Manifestaciones clínicas

Las deficiencias de IRAK4 y MyD88 tienen características idénticas y están asociadas con infecciones profundas como neumonía, meningoitis o sepsis con organismos encapsulados en los primeros años de vida. Los principales organismos encontrados en los pacientes son *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Este es uno de los pocos tipos de inmunodeficiencia donde las infecciones clostridiales también se observan con mayor frecuencia. La mayoría de los pacientes tiene menor riesgo de infección después de la adolescencia. En general, la terapia se ha centrado en la educación de los padres y los médicos sobre la naturaleza potencialmente mortal de las infecciones, fomentando los cultivos periódicos y el uso de antibioterapia empírica. Estos pacientes pueden tener una **respuesta febril mitigada**, y las características clínicas de la infección pueden ser sutiles.

Entre los primeros defectos descritos de la señalización de TLR se encuentran las mutaciones ligadas al cromosoma X en NEMO, que causan una amplia gama de manifestaciones clínicas, la mayoría de las cuales presentan una respuesta inflamatoria deficiente. NEMO se considera clásicamente dentro de la categoría de inmunodeficiencias combinadas debido a su impacto tanto en la respuesta inmunológica innata como en la adaptativa. Los pacientes gravemente afectados pueden presentar infecciones diseminadas por micobacterias, infecciones graves por organismos encapsulados como *S. pneumoniae* u otras infecciones oportunistas. Además del fenotipo infeccioso, estos pacientes tienen dientes cónicos o en forma de clavija, hipohidrosis e hipotrichosis por displasia ectodérmica anhidrótica (DEA). Los pacientes deben ser tratados con reemplazo de inmunoglobulina, profilaxis antibiótica con trimetoprima/sulfametoazol, azitromicina y/o penicilina VK. El TCMH se debe considerar como tratamiento, pero el injerto de linaje mieloide es necesario para corregir completamente la inmunodeficiencia subyacente.

### DEFICIENCIA DE LOS LINFOCITOS NK

Las células NK son los principales linfocitos de la inmunidad innata. Las células NK reconocen las células viralmente infectadas y malignas y median en su eliminación. Los individuos con ausencia o deficiencias funcionales de células NK son raros, y generalmente tienen susceptibilidad a los virus del herpes (incluyendo el virus de la varicela-zóster, el virus del herpes simple [VHS], el CMV y el VEB), así como a los virus del papiloma. Un número de defectos genéticos están asociados con estas anomalías aisladas en las células NK. Las mutaciones del gen CD16 autosómico recesiva se describieron en tres familias separadas y alteraron el primer dominio similar a la inmunoglobulina de este importante receptor de activación de células NK. Los pacientes con estas mutaciones tienen células NK que están funcionalmente dañadas y tienen susceptibilidad clínica a los virus herpes.

La deficiencia AD de células NK ocurre en individuos con mutaciones en el **factor de transcripción GATA2**. Estos pacientes también tienen citopenias y un número muy bajo de monocitos. Tienen una extrema susceptibilidad al **virus del papiloma humano** (VPH), así como a las micobacterias, estas últimas presumiblemente causadas por el defecto monocítico. Están en riesgo de padecer proteinosis alveolar, mielodisplasia y leucemia. Se han identificado mutaciones AR en el gen MCM4 en una cohorte de pacientes que tenían insuficiencia de crecimiento y susceptibilidad a los virus herpes. Terapéuticamente, los pacientes deben mantenerse en profilaxis antiviral, y el TCMH ha tenido éxito en ciertos casos.

### DEFECTOS EN LA RESPUESTA INNATA A LAS INFECCIONES VIRALES

Los defectos tanto en las vías de señalización JAK-STAT como en las vías de señalización del TLR han sido implicados en pacientes con mayor susceptibilidad a infecciones virales graves. Los defectos AR en STAT1 causan una completa falta de respuesta a INF- $\gamma$  e IFN- $\alpha/\beta$ , afectando la función de los

linfocitos T y NK, así como de los monocitos, lo que conduce a infecciones micobacterianas diseminadas, y a infecciones graves por herpesvirus, incluyendo **encefalitis recurrente por el VHS** y enfermedad linfoproliferativa impulsada por el VEB. En estos pacientes, se recomienda la terapia antibiótica de por vida para protegerse de las micobacterias, la terapia antiviral para los virus herpes y se debe considerar el TCMH. Los defectos en STAT2, heredados de forma AR, conducen a respuestas deficientes de las células T y NK a IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ , lo que conduce a un aumento de la susceptibilidad viral, en particular a la **diseminación de la cepa vacunal del sarampión** con compromiso del sistema nervioso central (SNC) a pesar del desarrollo de títulos normales de la vacuna. El factor de respuesta de interferón 7 (IRF7) es importante en la inducción de IFN- $\alpha$ / $\beta$  a través de las vías de señalización del TLR dependientes e independientes de MyD88. Los defectos AR en la IRF7 se han asociado con una dificultad respiratoria grave con la infección por influenza A en un paciente con respuestas vacunales y poblaciones de células T y B normales.

La encefalitis VHS-1 ha sido asociada con un grupo de defectos en la señalización del TLR que llevan a una disminución en la producción de IFN- $\alpha$ / $\beta$ / $\gamma$ , causando un deterioro de la inmunidad al VHS-1 pero no a otras infecciones virales. La primera fue la deficiencia de UNC93B1, una proteína involucrada en el tráfico de los TLR7 y TLR9 heredada de forma de AR. Posteriormente, se describieron defectos en TLR3 y TRIF, así como en otras moléculas de señalización de la vía de TLR, el factor de necrosis tumoral (TNF), el factor 3 asociado al receptor (TRAF3) y la cinasa de unión al «tanque» 1 (TBK1), que llevaron a una disminución de la producción de IFN- $\alpha$ / $\beta$ / $\gamma$  y a un riesgo asociado de encefalitis esporádica VHS-1 que puede ser recurrente. Los síntomas se controlaron con profilaxis con aciclovir.

## DEFECTOS EN LA RESPUESTA INNATA A HONGOS

Aunque la **candidiasis mucocutánea crónica** (CMC) se puede observar en asociación con la IDC, trastornos de células T y síndromes de hiper-IgE, también hay defectos innatos que se sabe que causan CMC (v. cap. 151). Los más comunes incluyen las mutaciones AD de ganancia de función en *STAT1*, donde una mayor respuesta al IFN- $\alpha$ / $\beta$ / $\gamma$  conduce a una menor diferenciación de Th17. Además de la CMC, estos pacientes también tienen

mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas, micóticas y virales por VHS, autoinmunidad y enteropatía. Los pacientes con CMC son tratados con profilaxis antifúngica, antibacteriana y aciclovir, y el TCMH debe considerarse como una opción de tratamiento. Las mutaciones en la IL-17RA y la IL-17F también se han descrito que aumentan el riesgo de CMC; las deficiencias de IL-17RA e IL-17F también están asociadas con la foliculitis por *S. aureus*, probablemente debido al deterioro de la producción por la piel de  $\beta$ -defensina. El tratamiento incluye **fluconazol** y profilaxis con sulfametoazol/trimetoprima. La proteína 2 que interacciona con TRAF3 (TRAF3IP2) interacciona con la IL-17RA al unirse a la IL-17; se han descrito mutaciones AR en TRAF3IP2 en pacientes con CMC, blefaritis, foliculitis y macroglosia. El CMC también se observa en el 25% de los pacientes con defectos de IL-12RB1 e IL12p40. Se han observado infecciones micóticas invasivas, incluyendo **infecciones dermatofíticas** invasivas y abscesos cerebrales por *Candida*, además del CMC en pacientes con defectos hereditarios AR en CARD9. CARD9 lleva a la producción de citocinas inducida por NF- $\kappa$ B en respuesta a los PMAP fúngicos que se unen a los receptores de lectina tipo C, incluyendo Dectina 1, Dectina 2 y MINCLE. Tanto el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) como el G-CSF se han utilizado con éxito para controlar las lesiones cerebrales refractarias, y una vez identificados, estos pacientes deben mantenerse en profilaxis con fluconazol.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 152.4 Tratamiento de la inmunodeficiencia celular o combinada

Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

Una buena terapia de apoyo, que incluya la prevención y el tratamiento de las infecciones, es crucial mientras el paciente espera un tratamiento definitivo (**tabla 152.2**). También resulta útil conocer los microorganismos patógenos que producen enfermedades en defectos inmunitarios específicos.

**Tabla 152.2** Infección en el huésped afectado por síndromes por inmunodeficiencias de linfocitos B y T

SÍNDROME POR INMUNODEFICIENCIA	MICROORGANISMOS OPORTUNISTAS AISLADOS CON MAYOR FRECUENCIA	ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LAS INFECCIONES	PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES
Inmunodeficiencia de linfocitos B	Bacterias encapsuladas ( <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> y <i>Neisseria meningitidis</i> ), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , especies de <i>Campylobacter</i> , enterovirus, rotavirus, <i>Giardia lamblia</i> , especies de <i>Cryptosporidium</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> y <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	IGIV, 200-800 mg/kg Intento enérgico de obtener muestras para el cultivo antes del tratamiento antibiótico Incisión y drenaje si hay absceso Selección de antibiótico en función de los datos del antibiograma	IGIV de mantenimiento en pacientes con defectos cuantitativos y cualitativos del metabolismo de las IgG (400-800 mg/kg cada 3-5 semanas) En las enfermedades respiratorias recurrentes crónicas atención enérgica al drenaje postural En ciertos casos (recurrente o pulmonar crónica u oído medio), administración profiláctica de ampicilina, penicilina o trimetoprima-sulfametoazol
Inmunodeficiencia de linfocitos T	Bacterias encapsuladas ( <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> ), bacterias intracelulares facultativas ( <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , otras especies de <i>Mycobacterium</i> y <i>Listeria monocytogenes</i> ); <i>Escherichia coli</i> ; <i>P. aeruginosa</i> ; especies de <i>Enterobacter</i> ; especies de <i>Klebsiella</i> ; <i>Serratia marcescens</i> ; especies de <i>Salmonella</i> ; especies de <i>Nocardia</i> ; virus (citomegalovirus, virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, virus de Epstein-Barr, rotavirus, adenovirus, enterovirus, virus respiratorio sincitial, virus del sarampión, virus de la vacuna y virus parainfluenza); protozoos ( <i>Toxoplasma gondii</i> y especies de <i>Cryptosporidium</i> ); y hongos (especies de <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> y <i>P. jirovecii</i> )	Intento enérgico de obtener muestras para el cultivo antes del tratamiento antibiótico Incisión y drenaje si hay absceso Selección del antibiótico en función de los datos del antibiograma Tratamiento antivírico temprano para las infecciones por el herpes simple, el citomegalovirus y el virus de la varicela-zóster Con frecuencia son útiles los tratamientos antimicrobianos tópicos y no reabsorbibles	Administración profiláctica de trimetoprima-sulfametoazol para la prevención de la neumonía por <i>P. jirovecii</i> Antibióticos orales no absorbibles para reducir la concentración de flora intestinal Ninguna vacuna de virus vivos ni del bacilo de Calmette-Guérin Estudio de cribado cuidadoso de la tuberculosis

IGIV, inmunoglobulinas intravenosas.

De Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA: *Immunologic disorders in infants and children*, ed 5, Philadelphia, 2004, Saunders.

El trasplante de células madre hematopoyéticas de hermano con un complejo principal de histocompatibilidad (MHC) compatible o de familiares haploidénticos (semiemparejado) con una reducción rigurosa de los linfocitos T es el tratamiento de elección para los pacientes con defectos mortales de linfocitos T o combinados de linfocitos T y B. El principal riesgo del receptor de un trasplante de médula ósea o de células madre de la sangre periférica es la EICH por los linfocitos T del donante. Los pacientes con formas menos graves de inmunodeficiencia celular, incluidas algunas formas de IDC, síndrome de Wiskott-Aldrich, deficiencia de citocinas y deficiencia de antígeno del MHC, rechazan incluso médulas óseas con un antígeno leucocitario humano (HLA) idéntico, a no ser que se administre quimioterapia eliminadora antes del trasplante. A varios pacientes que padecen estos trastornos se les ha tratado con éxito mediante trasplantes de células madre hematopoyéticas tras el acondicionamiento.

Más del 90% de los pacientes con inmunodeficiencias primarias transplantados con médula ósea de un familiar con un HLA idéntico sobrevivirán con la reconstitución inmunitaria. Los trasplantes de médula de familiares haploidénticos desprovistos de linfocitos T en pacientes con inmunodeficiencias primarias tuvieron su mayor éxito en pacientes con IDCG, que no precisan acondicionamiento previo al trasplante ni profilaxis frente a la EICH. De los pacientes con IDCG han sobrevivido el 92% después de recibir una médula de familiar desprovista de linfocitos T poco después del nacimiento, cuando el lactante estaba sano sin quimioterapia previa al trasplante ni profilaxis posttrasplante de la EICH. El trasplante de médula ósea seguirá siendo la forma más importante y eficaz de tratar la IDCG. Con déficit de ADA e IDCV ligada al X ha habido éxito en la corrección de los defectos inmunes con la transferencia *ex vivo* de genes a las células madre hematopoyéticas autólogas. La terapia génica también ha sido exitosa en el síndrome de Wiskott-Aldrich. Los protocolos iniciales de la terapia génica para la IDCG ligada al cromosoma X dieron lugar a mutagénesis insercional con el desarrollo de células T clonales similares a leucémicas o linfoma en algunos pacientes. La modificación del protocolo de terapia génica ha reducido en gran medida el riesgo de mutagénesis por inserción.

## 152.5 Alteración de la regulación inmunitaria con autoinmunidad o linfoproliferación

Jennifer W. Leiding, Kathleen E. Sullivan  
y Rebecca H. Buckley

Las enfermedades de inmunodeficiencia primaria caracterizadas por desregulación inmunológica, autoinmunidad y autoinflamación son defectos monogénicos del sistema inmunológico. Estas enfermedades multisistémicas complejas a menudo tienen un fenotipo progresivo con autoinmunidad específica de órganos, susceptibilidad infecciosa específica y linfoproliferación.

### SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO AUTOINMUNITARIO

El síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (SLPA), también conocido como síndrome de Canale-Smith, es un trastorno de la apoptosis linfocítica que conduce a la aparición de poblaciones policlonales de linfocitos T (linfocitos T con doble negatividad), que expresan CD3 y receptores para el antígeno  $\alpha/\beta$  pero no tienen los correceptores CD4 ni CD8 (CD3<sup>+</sup>,  $\alpha/\beta^+$ , CD4<sup>-</sup>, CD8<sup>-</sup>). Estos linfocitos T responden mal a los antígenos o los mitógenos y no producen factores de crecimiento ni supervivencia (IL-2). El déficit genético en la mayoría de los pacientes es una mutación en línea germinal o somática en el gen de FAS, lo que produce un receptor de superficie celular de la superfamilia del receptor para el TNF (TNFRSF6) que, cuando se estimula con su ligando, producirá una muerte celular programada (tabla 152.3). La supervivencia persistente de estos linfocitos conduce a una alteración de la regulación inmunitaria y autoinmunidad. El SLPA también está causado por otros genes de la vía del Fas (FASLG y CASP10). Además, los trastornos de tipo SLPA se asocian a otras mutaciones: el trastorno linfoproliferativo autoinmunitario asociado a RAS (RALD), déficit de caspasa 8, la deficiencia de la proteína asociada a Fas con dominio mortal (FADD) y el déficit de la proteína cinasa C delta (PRKCD). Estos trastornos tienen varios grados de inmunodeficiencia, autoinmunidad y linfoproliferación.

#### Manifestaciones clínicas

El SLPA se caracteriza por **autoinmunidad, linfadenopatía crónica persistente o recidivante, esplenomegalia, hepatomegalia** (en el 50%) e hipergam-

Tabla 152.3

Criterios diagnósticos revisados del síndrome linfoproliferativo autoinmunitario\*

#### REQUERIDOS

1. Linfadenopatía ( $>6$  meses) no maligna crónica, linfadenopatía no infecciosa, esplenomegalia o ambas
2. Elevado CD3<sup>+</sup>TCR $\alpha\beta^+$ CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> células DNT ( $\geq 1,5\%$  de los linfocitos totales o  $2,5\%$  de los linfocitos CD3<sup>+</sup>) en el contexto de recuentos de linfocitos normales o elevados

#### ACCESORIOS

##### Principales

1. Defecto en la apoptosis de linfocitos (en 2 análisis separados)
2. Mutación somática o mutación en línea germinal patológica de FAS, FASLG o CASP10

##### Secundarios

1. Valores de sFasL en plasma elevados ( $>200$  pg/ml) o elevación de la interleucina 10 plasmática ( $>20$  pg/ml) o elevación en suero o plasma de la vitamina B12 ( $>1.500$  ng/l) o elevación de la IL-18 en plasma  $>500$  pg/ml
2. Hallazgos típicos inmunohistológicos revisados por un hematopatólogo experimentado
3. Citopenias autoinmunitarias (anemia hemolítica, trombocitopenia o neutropenia) y niveles elevados de inmunoglobulina G (hipergammaglobulinemia policlonal)
4. Antecedentes familiares de linfoproliferación no maligna/no infecciosa con o sin autoinmunidad

\*Un diagnóstico definitivo se basa en la presencia de ambos criterios requeridos más un criterio accesorio primario. Un diagnóstico probable se basa en la presencia de ambos criterios requeridos más un criterio accesorio secundario.

De Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, editors: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 7, Philadelphia, 2016, Elsevier, Box 46-2.

maglobulinemia (IgG, IgA). Muchos pacientes debutan en el primer año de vida; la mayoría son asintomáticos a los 5 años. La linfadenopatía puede ser muy notable (fig. 152.4). La esplenomegalia puede producir hiperesplenismo. La autoinmunidad también produce anemia (anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva) o trombocitopenia o una neutropenia leve. El proceso linfoproliferativo (linfadenopatía, esplenomegalia) puede remitir con el tiempo, pero la autoinmunidad no remite, y se caracteriza por exacerbaciones y recidivas frecuentes. Otras manifestaciones autoinmunitarias son urticaria, uveítis, glomerulonefritis, hepatitis, vasculitis, artritis, paniculitis y afectación del SNC (convulsiones, cefaleas, encefalopatía).

Las neoplasias malignas también son más frecuentes en los pacientes con SLPA; entre ellas se encuentran los linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos y los tumores de tejidos sólidos del tiroides, la piel, el corazón o el pulmón. El SLPA es una causa del síndrome de Evans (trombocitopenia inmunitaria y anemia hemolítica inmunitaria).

#### Diagnóstico

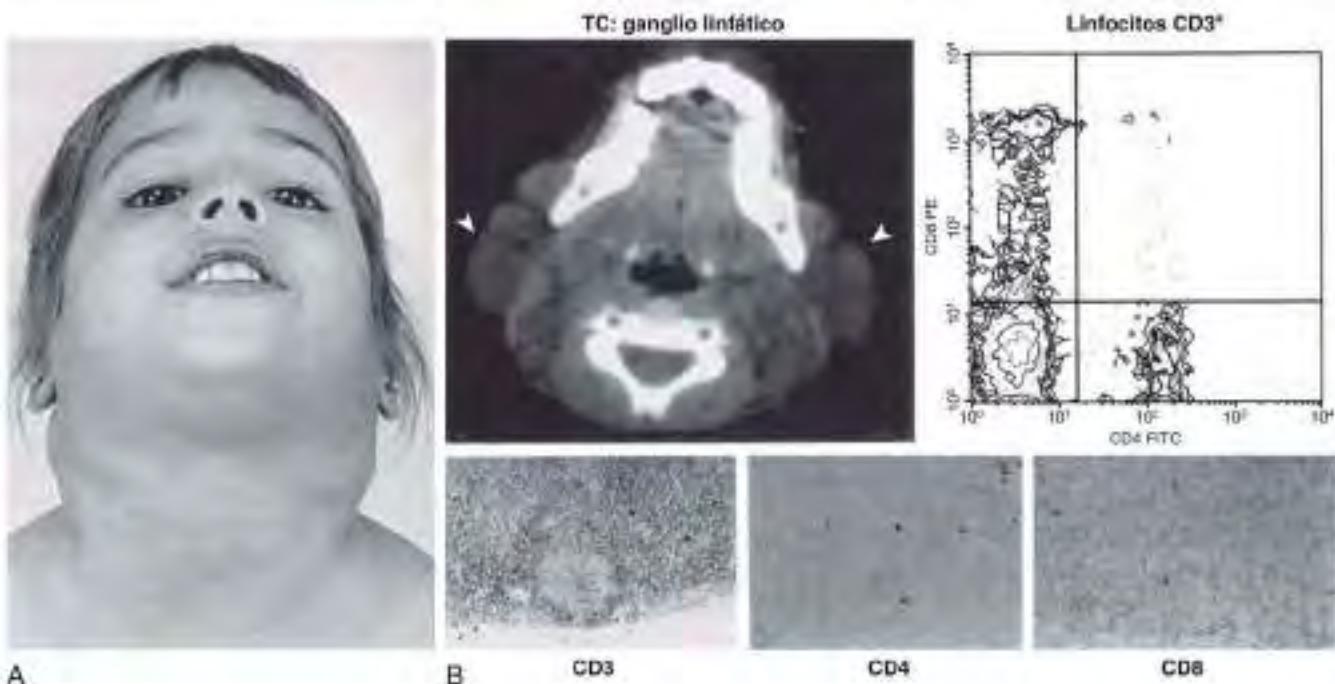
Las anomalías de laboratorio dependen de la respuesta del órgano linfoproliferativo (hiperesplenismo) o del grado de autoinmunidad (anemia, trombocitopenia). Puede haber linfocitosis o linfopenia. En la tabla 152.3 se enumeran los criterios diagnósticos. La citometría de flujo ayuda a identificar el tipo de linfocito (v. fig. 152.4). El análisis genético funcional del gen TNFRSF6 revela, a menudo, una mutación heterocigótica.

#### Tratamiento

La rapamicina (sirolimus) normalmente controlará las adenopatías y las citopenias autoinmunes. Las neoplasias malignas pueden tratarse con los protocolos habituales usados en pacientes no afectados por el SLPA. Los trasplantes de células madre son otra posible opción en el tratamiento de las manifestaciones autoinmunitarias del SLPA.

### SÍNDROME DE ALTERACIÓN DE LA REGULACIÓN INMUNITARIA, POLIENDOCRINOPATÍA Y ENTEROPATÍA LIGADA AL CROMOSOMA X

Este síndrome de alteración de la regulación inmunitaria se caracteriza por el inicio en las primeras semanas o meses de vida de diarrea acuosa (enteropatía autoinmunitaria), erupción eczematosa (eritrodermia del recién nacido),



**Fig. 152.4** Características clínicas, radiográficas, inmunológicas e histológicas del síndrome linfoproliferativo autoinmunitario. A, Imagen frontal del paciente de los National Institutes of Health. B, Arriba zona media, una TC del cuello que muestra ganglios linfáticos preauriculares, cervicales y occitales aumentados de tamaño. Las puntas de flecha señalan los ganglios linfáticos más notables. Los grupos de arriba a la derecha muestran el análisis con citometría de flujo de los linfocitos T de la sangre periférica de un paciente con un síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (SLPA), con la expresión de CD8 en el eje vertical y la de CD4 en el eje horizontal. El cuadrante inferior izquierdo contiene los linfocitos T CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> (dblemente negativos), que suelen ser menos de un 1% de los linfocitos T que expresan el receptor del linfocito T  $\alpha\beta$ . Los grupos inferiores muestran la tinción de CD3, CD4 y CD8 en secciones seriadas de una muestra de una biopsia de un ganglio linfático de un paciente con SLPA y también un gran número de linfocitos T DNCD3<sup>+</sup> CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> (dblemente negativos) presentes en las zonas interfoliculares del ganglio linfático. (Adaptada de Siegel RM, Fleisher TA: The role of Fas and related death receptors in autoimmune and other disease states, J Allergy Clin Immunol 103:729-738, 1999.)

diabetes mellitus insulinodependiente, hipertiroidismo o, con mayor frecuencia, hipotiroidismo, alergia grave y otros trastornos autoinmunitarios (anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva, trombocitopenia, neutropenia). También se ha descrito la formación de psoriasis o erupciones de forma ictiosisica y alopecia.

El síndrome de alteración de la regulación inmunitaria, poliendoocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X (**IPEX**) se debe a una mutación del gen *FOXP3*, que codifica un factor de transcripción helicoidal alado y con cabeza de horquilla (*escurfina*), que está implicado en la función y desarrollo de los linfocitos T reguladores (Treg) CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>. La falta de Treg puede predisponer a una activación anómala de los linfocitos T efectores. Las mutaciones con ganancia de función dominante en *STAT1* y otras mutaciones génicas (tabla 152.4) producen un síndrome del tipo IPEX.

### Manifestaciones clínicas

La diarrea acuosa con **atrofia de las vellosidades intestinales** conduce al retraso del crecimiento en la mayoría de los pacientes. Las lesiones cutáneas (habitualmente, el eczema) y la diabetes insulinodependiente comienzan en la lactancia. También hay linfadenopatía y esplenomegalia. Las infecciones bacterianas graves (meningitis, septicemia, neumonía, osteomielitis) pueden relacionarse con neutropenia, malnutrición o alteración de la regulación inmunitaria. Las manifestaciones de laboratorio reflejan enfermedades autoinmunitarias asociadas, deshidratación y malnutrición. Además, las concentraciones séricas de IgE están elevadas con cifras normales de IgM, IgG e IgA. El diagnóstico se hace con los datos clínicos y mediante análisis de mutaciones del gen *FOXP3*.

### Tratamiento

La inhibición de la activación del linfocito T con ciclosporina, tacrolimus o sirolimus con corticoides es el tratamiento de elección, junto a la asistencia específica de la endocrinopatía y otras manifestaciones de la autoinmunidad. Estos agentes se usan generalmente como un puente hacia el trasplante. El TCMH es la única posibilidad de curar el IPEX.

### DEFICIENCIA DEL ANTÍGENO 4 DEL LINFOCITO T CITOTÓXICO (CTLA4)

Los pacientes con deficiencia de CTLA4 han perdido la capacidad de mantener la tolerancia inmune, dando lugar a una enfermedad caracterizada por la autoinmunidad y la infiltración linfocítica multiorgánica de órganos linfoides y no linfoides. El CTLA4, también conocido como CD152, es un receptor de proteínas que se expresa en las células T activadas. Actúa como un punto de control immunológico, regulando la respuesta inmune en la activación de las células T. La deficiencia de CTLA4 se hereda de manera haploinsuficiente.

Las citopenias autoinmunes, la **infiltración linfocítica de órganos linfoides y no linfoides**, la enfermedad granulomatosa, la hipogammaglobulinemia y las infecciones respiratorias recurrentes son características clave. Los órganos no linfoides más a menudo afectados por la infiltración linfocítica son el cerebro y el tracto gastrointestinal (GI). El fenotipo immunológico de los pacientes con deficiencia de CTLA4 incluye la reducción de las células T vírgenes (CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>), la pérdida de células B circulantes y la reducción de la expresión de los Treg. El tratamiento es específico para cada síntoma, aunque el uso de abatacept, una proteína de fusión CTLA4-Ig, ha aliviado los síntomas específicos de la enfermedad en varios pacientes. Cuando es refractario a la terapia, el **TCMH ha conducido a la remisión de los síntomas y a la curación de la enfermedad**.

### LIPOPOLISACÁRIDO (LPS)-DEFICIENCIA DE RESPUESTA DE LA PROTEÍNA DE ANCLAJE TIPO BEIGE (LRBA)

Las mutaciones homocigotas en el *LRBA* causan un síndrome de hipogammaglobulinemia de inicio temprano, autoinmunidad, linfoproliferación y enfermedad intestinal inflamatoria.

El LRBA es miembro de la familia de las proteínas pleckstrina homologa-beige y el dipéptido ácido aspártico-triptófano de Chédiak-Higashi (PH-BEACH-WD40). Mucho se desconoce sobre la función del LRBA. Sin embargo, en las células T normales, el LRBA se localiza con el CTLA4 dentro de los endosomas de reciclaje, lo que sugiere que el LRBA puede desempeñar un papel específico en la regulación de los endosomas de reci-

**Tabla 152.4** Signos clínicos y de laboratorio del IPEX y de trastornos similares

	<b>IPEX</b>	<b>CD25</b>	<b>STAT5B</b>	<b>STAT1</b>	<b>ITCH</b>
<b>AUTOINMUNIDAD</b>					
Eczema	+++	+++	++	++	++
Enteropatía	+++	+++	++	++	++
Endocrinopatía	+++	++	+	++	++
Enfermedad alérgica	+++	+	+	++	++
Citopenias	++	++	++	-	
Enfermedad pulmonar	+	++	+++	+	+++
<b>INFECCIONES</b>					
Levadura	-	++	-	+++	-
Virus herpes	-	+++ (VEB/CMV)	++ (VVZ)	++	-
Bacterianas	+/-	++	++	++	+
Características asociadas	Ninguna	Ninguna	Retraso del crecimiento	Anomalías vasculares	Retraso del crecimiento dismórfico
Inmunoglobulinas séricas	Elevadas	Elevadas o normales	Elevadas o normales	Bajas, normales o altas	Elevadas
IgE sérica	Elevada	Normal o elevada	Normal o elevada	Normal o levemente elevada	Elevada
Expresión de CD25	Normal	Ausente	Normal o bajo	Normal	No evaluado
CD4 <sup>+</sup> CD45RO	Elevado	Elevado	Elevado	Normal o alto	No evaluado
Expresión de FOXP3	Ausente o normal	Normal o bajo	Normal o bajo	Normal	No evaluado
IGF-1, IGFBP-3	Normal	Normal	Bajo	Normal	No evaluado
Prolactina	Normal	Normal	Elevado	Normal	No evaluado

CMV, citomegalovirus; IGF-1, factor de crecimiento insulínico 1; IGFBP-3, proteína ligadora del factor de crecimiento insulínico 3; IPEX, alteración de la regulación inmunitaria, poliendoocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X; ITCH, déficit de ubicuitina ligasa; VEB, virus de Epstein-Barr; VVZ, virus de la varicela-zóster.

De Verbsky JW, Chatila TA: Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders: an evolving web of heritable autoimmune diseases, *Curr Opin Pediatr* 25:709, 2013.

claje. Las mutaciones homocigóticas en el *LRBA* anulan la expresión de la proteína LRBA.

En la desregulación inmunitaria, enteropatía, citopenias autoinmunes, **enfermedad pulmonar intersticial linfocítica granulomatosa, linfadenopatía** y hepatomegalia o esplenomegalia son las manifestaciones más comunes. Otros síntomas menos comunes de la desregulación inmunológica incluyen granulomas cerebrales, diabetes mellitus tipo 1, alopecia, uveítis, miastenia grave y eczema. La insuficiencia del crecimiento se produce en muchos pacientes, complicada especialmente por la enteropatía. Se han observado infecciones bacterianas, fúngicas y virales en aproximadamente el 50% de los pacientes. El fenotipo inmunitario es variable, pero puede consistir en cantidades reducidas de linfocitos T ( $CD3^+$ ), linfocitos T doblemente negativos ( $CD3^+CD4^-CD8^-$ ), proliferación normal de linfocitos T en mitógenos y antígenos, números de Treg reducidos ( $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ ), linfocitos NK reducidos ( $CD56^+$ ) y linfocitos B reducidos ( $CD19^+$ ). Las cantidades de inmunoglobulina también son variables, siendo la hipogammaglobulinemia la más frecuente.

La terapia se centra en el tratamiento de las características desreguladoras de la inmunidad con inmunosupresión. Los corticoides, el reemplazo de inmunoglobulina, el micofenolato de mofetilo, el tacrolimus, la rapamicina, la budesonida, la ciclosporina, la azatioprina, el rituximab, el infliximab y la hidroxicitroquina se han utilizado con dudoso éxito. Abatacept ha tenido éxito en el tratamiento de las características desreguladoras de la inmunidad. El TCMH también se ha realizado con éxito en pacientes con deficiencia de LRBA.

### SÍNDROMES DE LA FOSFOINOSITOL 3-CINASA (PI3K) δ ACTIVADA

Estos síndromes son inmunodeficiencias primarias que causan un espectro de inmunodeficiencia, linfadenopatía y linfocitos T senescentes. Las moléculas PI3K están compuestas de una subunidad catalítica p110 (p110α, p110β o p110δ) y una subunidad reguladora (p85α, p55α, p50α, p85β o p55γ). Los PI3K convierten el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato en fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3), un segundo mensajero importante.

Las mutaciones autosómicas dominantes de ganancia de función en el *PIK3CD*, el gen que codifica para la unidad catalítica, p110δ, conducen a la señalización hiperactivada de PI3Kδ. Las mutaciones AD en el *PI3KR*, el gen que codifica la subunidad reguladora (p85α, p55α y p50α) de los PI3K, están asociadas con el mismo fenotipo. Los defectos en esta vía conducen a un síndrome de linfoproliferación crónica y senescencia de linfocitos T.

Las infecciones del tracto respiratorio de inicio temprano, la linfadenopatía no infecciosa y la hepatoesplenomegalia son las características más comunes. Una gran proporción de pacientes desarrollan **bronquiectas**.

sia de inicio temprano como resultado de una neumonía recurrente. Las infecciones por virus herpes persistentes, graves o recurrentes también son comunes. La **linfadenopatía** a menudo comienza en la infancia y se localiza en los sitios de infección. Sin embargo, la linfadenopatía puede ser difusa y generalmente se asocia con viremia crónica por CMV o VEB. También es frecuente la **hiperplasia linfoide de mucosas** de las vías respiratorias y gastrointestinales. Histológicamente, los ganglios linfáticos muestran hiperplasia folicular atípica. Las **citopenias autoinmunes** son la manifestación autoinmune más frecuente, pero otras incluidas son glomerulopatías, enfermedad tiroidea mediada por autoanticuerpos y colangitis esclerosante. El linfoma de inicio temprano, en el segundo año de vida, también ha sido comunicado y es una de las principales causas de mortalidad. También puede aparecer un deterioro del crecimiento que afecta al peso y a la altura y un retraso del desarrollo con un deterioro cognitivo leve.

El inmunofenotipo consiste en recuentos reducidos de linfocitos T vírgenes ( $CD3^+CD4^+$ ) y recuentos de linfocitos B ( $CD19^+$ ) y de linfocitos NK normales ( $CD56^+$ ). Más concretamente, un número reducido de linfocitos emigrantes tímicos recientes ( $CD3^+CD4^+CD45RA^+CD31^+$ ) con un aumento de los recuentos de linfocitos de memoria efectores T citotóxicos ( $CD3^+CD8^+CCR7^-CD45RA^{+/-}$ ), un aumento de los linfocitos B de transición ( $CD19^+IgM^+CD38^+$ ) y una reducción de los linfocitos B de memoria no comutada ( $CD19^+IgD^+CD^+CD27^+$ ) y de los linfocitos B de memoria con cambio de clase ( $CD19^+IgD^+CD27^+$ ) son la característica distintiva. Los niveles de inmunoglobulina son variables, pero por lo general hay un aumento en las cantidades séricas de IgM, IgG normal o reducida, e IgA normal o reducida.

El tratamiento es específico para cada síntoma, pero puede incluir profilaxis antimicrobiana y reemplazo de inmunoglobulinas. Se han utilizado varios agentes inmunosupresores (p. ej., rituximab, rapamicina) para tratar la enfermedad linfoproliferativa y las citopenias autoinmunitarias que a menudo están presentes. El TCMH también se ha realizado con éxito en aquellos que son refractarios a la terapia médica.

### DEFECTOS EN LA VÍA DEL TRADUCTOR DE SEÑALES Y ACTIVADOR DE TRANSCRIPCIÓN (STAT)

La vía de transducción de señal de la cinasa Janus (JAK)-STAT se utiliza para la transducción de señal por parte de los receptores de citocinas tipo 1 y tipo 2 dentro de la mayoría de las células hematopoyéticas. Las citocinas se unen a su receptor afín, desencadenando las vías JAK-STAT, lo que en última instancia conduce a una mayor regulación de los genes implicados en la respuesta inmunitaria contra muchos patógenos. Hay cuatro proteínas JAK (Jak1, Jak2, Jak3 y Tyk2) y seis STAT (1-6). Las mutaciones en varios JAK y STAT causan inmunodeficiencia. La tabla 152.5

**Tabla 152.5** Defectos de la proteína STAT asociados con desregulación inmunológica

PROTEÍNA	GDF/PDF	COMPLICACIONES AUTOINMUNES O INMUNOLÓGICAS	OTRAS MANIFESTACIONES	FENOTIPO INMUNE
STAT1	GOF	Enteropatía tipo IPEX, enteropatía, endocrinopatía, dermatitis, citopenias	Infecciones CMC Infecciones virales NTM Moho dismórfico Bacterias de las vías respiratorias	Linfopenia variable, hipogammaglobulinemia, función de linfocitos T alterada, expresión de Th17 reducida
STAT3	GOF	Enteropatía de inicio temprano, fallo grave en el crecimiento, linfoproliferación, citopenias autoinmunes, enfermedad inflamatoria pulmonar, diabetes tipo 1, dermatitis, artritis	Infecciones del tracto respiratorio Infecciones por virus herpes Leucemia LGL de linfocitos T NTM	DNT aumentado (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>-</sup> CD8 <sup>-</sup> ) Hipogammaglobulinemia Linfopenia de linfocitos T Linfopenia de linfocitos B
STAT5B	LOF	Insuficiencia de crecimiento grave resistente a la hormona del crecimiento, neumonitis intersticial linfocítica, dermatitis atópica	Infecciones del tracto respiratorio Infecciones virales	Linfopenia Linfocitos Treg reducidos Linfocitos γδ T reducidos Linfocitos NK reducidos

CMC, candidiasis mucocutánea crónica; DNT, linfocito T doble negativo; GDF, ganancia de función; IPEX, alteración de la regulación inmunitaria, poliendoocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X; NTM, micobacteria no tuberculosa; PDF, perdida de función; STAT, transductor de señal y activador de transcripción.

**Tabla 152.6** Defectos de las vías del factor nuclear κB asociado con desregulación autoinmune

PROTEÍNA	HERENCIA	COMPLICACIÓN AUTOINMUNE O INFLAMATORIA	OTRAS MANIFESTACIONES	FENOTIPO INMUNOLÓGICO
IKBKG (NEMO)	XL	Colitis	Displasia ectodérmica Osteoporosis Linfedema Infección bacteriana Infecciones oportunistas Infecciones de virus con ADN	Hipogammaglobulinemia Hiper-IgM Hiper-IgA Hiper-IgD Malas respuestas de anticuerpos Disminución de la función de las células NK Disminución de las respuestas de los TLR
NF-κB1	AD	Pioderma gangrenoso Linfoproliferación Citopenia Hipotiroidismo Alopecia areata Enteritis NLI NRH	Gastritis atrófica Carcinoma de células escamosas Infecciones del tracto respiratorio Infecciones superficiales de la piel Adenocarcinoma pulmonar Insuficiencia respiratoria Estenosis aórtica Linfoma no Hodgkin	Hipogammaglobulinemia Deficiencia de IgA
NF-κB2	AD	Alopecia totalis Traquioniquia Vitílico Autoanticuerpos: peroxidasa tiroidea, glutamato descarboxilasa y tiroglobulina Insuficiencia adrenal central	Infección viral respiratoria Neumonía Sinusitis Otitis media Herpes recurrente Asma Malformación tipo 1 de Chiari Enfermedad intersticial pulmonar	Hipogammaglobulinemia de inicio rápido Respuestas bajas a las vacunas Recuentos de linfocitos B variables Linfocitos de memoria B conmutados bajos (CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> IgD <sup>-</sup> ) Linfocitos B de la zona marginal bajos (CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup> )

AD, autosómico dominante; NLI, neumonitis linfocítica intersticial; NRH, hiperplasia no regenerativa; XL, ligado al cromosoma X.

incluye enfermedades que afectan a las proteínas STAT caracterizadas por desregulación inmune. La inmunosupresión crónica es necesaria para controlar los defectos de STAT. El ruxolitinib, un inhibidor del JAK-STAT, se ha utilizado con cierto éxito. Con la llegada de las terapias immunomoduladoras de JAK-STAT, estarán disponibles más opciones de tratamiento para los pacientes.

## DEFECTOS DE LA VÍA DEL FACTOR NUCLEAR κB

Las vías del NF-κB consisten en vías canónicas (NF-κB1) y no canónicas (NF-κB2). En la activación celular, ambas vías conducen a la activación y translocación de las proteínas NF-κB al núcleo, donde inician respuestas inflamatorias. Se han descrito defectos en muchas proteínas de ambas vías. La tabla 152.6 describe los defectos inmunes de las vías NF-κB que causan síntomas de desregulación inmune o autoinmunidad. El tratamiento de los defectos de NF-κB incluye la prevención de infecciones, el reemplazo de inmunoglobulina y ha incluido el TCMH.

## DEFICIENCIA DEL TETRATRICOPÉPTIDO DE REPETICIÓN DE DOMINIO 7A (TTC7A)

La inmunodeficiencia combinada con defectos de linfocitos T y B ha acompañado durante mucho tiempo a la **atresia intestinal múltiple** hereditaria. Las mutaciones en el TTC7A son causales de los defectos intestinales e inmunológicos combinados. El TTC7A está involucrado en el control del ciclo celular, la organización citoesquelética, la forma y polaridad celular y la adhesión celular. La deficiencia de TTC7A se hereda de manera autosómica recesiva. La atresia intestinal múltiple con alteración de la arquitectura intestinal es una característica universal. Con frecuencia, la enterocolitis grave de inicio temprano aparece simultáneamente. Se ha descrito inmunodeficiencia con linfopenia grave de linfocitos T; los defectos en los linfocitos B y NK son variables. Las respuestas proliferativas de linfocitos T también son anómalas. La hipogammaglobulinemia grave es frecuente. El tratamiento incluye la extirpación de las zonas atréticas del intestino y la profilaxis antimicrobiana en pacientes inmunodeficientes. El trasplante de intestino también se ha realizado con cierto éxito.

## DEFICIENCIA DE ADENOSINA DESAMINASA 2 (DADA2)

La deficiencia de ADA2 es una causa de **vasculopatía** temprana, **accidente cerebrovascular** e inmunodeficiencia. La DADA2 es secundaria a las mutaciones autosómicas recesivas en el síndrome del ojo de gato de la región cromosómica 1 (*CECR1*), mapeado en el cromosoma 22q11.1. La ADA2 es importante en el metabolismo de la purina, convirtiendo la adenosina en inosina y la 2'-desoxiadenosina en 2'-desoxinosina. La patogénesis no se conoce con exactitud, pero la ADA2 es secretada principalmente por las células mieloídes y su deficiencia conduce a una mayor regulación de los genes proinflamatorios y a un aumento de la secreción de citocinas proinflamatorias. La DADA2 se caracteriza por una inflamación crónica o recurrente con reactantes de fase aguda elevados y fiebre. Entre las manifestaciones de la piel se incluyen livedo reticularis, erupción maculopapular, nódulos, púrpura, eritema nudoso, fenómeno de Raynaud, lesiones ulcerosas y necrosis digital. El compromiso del SNC es variable, pero puede incluir ataques isquémicos transitorios y accidente cerebro-vascular isquémico o hemorrágico. La neuropatía periférica también es común. Las manifestaciones GI incluyen hepatosplenomegalia, gastritis, perforación intestinal e hipertensión portal. La hipertensión nefrótica es frecuente y puede estar asociada con glomeruloesclerosis o amiloidosis. La inmunodeficiencia consiste en hipogammaglobulinemia y disminuciones variables de IgM.

El tratamiento con corticoides crónicos a largo plazo y agentes anti-TNF- $\alpha$  han mostrado un modesto control de las manifestaciones de la enfermedad. El TCMH también ha tenido éxito en dos pacientes.

*La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).*

## Sección 3

# El sistema fagocítico

## Capítulo 153

# Neutrófilos

Thomas D. Coates

## LA RESPUESTA INFLAMATORIA FAGOCÍTICA

El sistema fagocítico comprende los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y los fagocitos mononucleares (monocitos y macrófagos tisulares). Los neutrófilos y los fagocitos mononucleares comparten funciones primarias, como la definición de las propiedades de la ingestión de partículas grandes y de la citólisis de los microbios. Los fagocitos participan sobre todo en la respuesta inmunitaria innata, pero también ayudan a iniciar la inmunidad adquirida. Los fagocitos mononucleares, incluidos los macrófagos tisulares y los monocitos circulantes, se exponen en el capítulo 154.

Los neutrófilos constituyen el brazo efector rápido del sistema inmunitario innato. Circulan en el torrente sanguíneo durante solo unas 6 horas (tabla 153.1), pero, tras encontrarse con señales quimiotácticas específicas, se adhieren al endotelio vascular y migran a los tejidos. Una vez allí, ingieren y matan microbios y liberan señales quimiotácticas para reclutar más neutrófilos y atraer a las células dendríticas y a otros iniciadores de la respuesta inmunitaria adquirida.

## HEMATOPOYESIS

El sistema progenitor hematopoyético puede verse como un conjunto de compartimentos funcionales entre los que el más primitivo está compuesto de **células madre pluripotenciales**, que tienen una elevada capacidad de autorregeneración y dan lugar a células madre más maduras, como las células comprometidas en el desarrollo linfocítico o mielocítico (fig. 153.1). Las células progenitoras comunes linfocíticas dan lugar a los precursores de los linfocitos T y B y su progenie madura (v. cap. 149). Las células progenitoras comunes mielocíticas dan lugar finalmente a progenitores de una sola línea de los precursores reconocibles a través de un proceso aleatorio y escalonado

Tabla 153.1 Cinética del neutrófilo y del monocito

NEUTRÓFILOS	
Tiempo medio en mitosis (mieloblasto a mielocito)	7-9 días
Tiempo medio tras mitosis y depósito (metamielocito a neutrófilo)	3-7 días
Semivida media en la circulación	6 horas
Cantidad media corporal total	$6,5 \times 10^8$ células/kg
Cantidad media circulante	$3,2 \times 10^8$ células/kg
Cantidad media marginada	$3,3 \times 10^8$ células/kg
Recambio diario medio	$1,8 \times 10^8$ células/kg
FAGOCITOS MONONUCLEARES	
Tiempo medio en mitosis	30-48 horas
Semivida media en la circulación	36-104 horas
Cantidad media circulante (monocitos)	$1,8 \times 10^7$ células/kg
Recambio diario medio	$1,8 \times 10^9$ células/kg
Supervivencia media en tejidos (macrófagos)	Meses

De Boxer LA: Function of neutrophils and mononuclear phagocytes. En Bennett JC, Plum F, editors: *Cecil textbook of internal medicine*, ed 20, Philadelphia, 1996, Saunders.

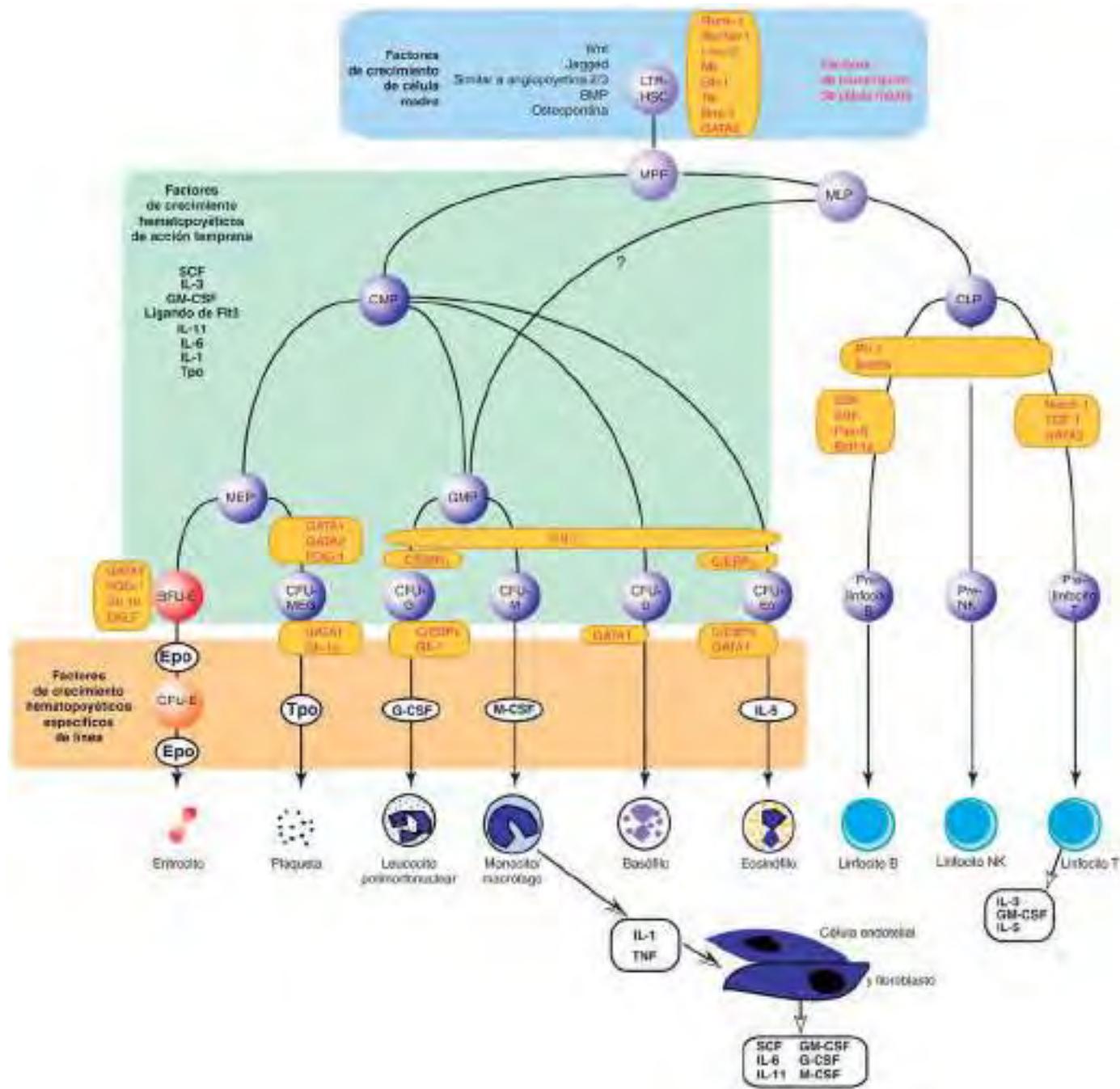
de restricción de línea (v. cap. 473). La capacidad de los progenitores comprometidos en líneas específicas de proliferar y diferenciarse en respuesta a las demandas proporciona al sistema hematopoyético un abanico amplio de respuestas frente a la necesidad cambiante de producir células sanguíneas maduras.

La proliferación, diferenciación y supervivencia de las células progenitoras hematopoyéticas inmaduras están gobernadas por factores de crecimiento hematopoyéticos, una familia de glucoproteínas (v. cap. 473). Junto a la regulación de la proliferación y diferenciación de los progenitores, estos factores influyen en la supervivencia y función de las células sanguíneas maduras. Durante la granulopoyesis y la monopoyesis, múltiples citocinas regulan a las células en cada estadio de diferenciación, desde las células madre pluripotentes a las células completamente diferenciadas que ya no se dividen (monocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos). A medida que las células maduran, pierden los receptores para la mayoría de las citocinas, especialmente aquellas que influyen en las primeras fases del desarrollo celular; no obstante, conservan los receptores para las citocinas que influyen en su movilización y función, como el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. Los fagocitos maduros también expresan receptores para las quimiocinas, lo que ayuda a dirigir a las células a las zonas de inflamación. Los receptores para las quimiocinas, como CXCR4 y su ligando SDF-1, desempeñan un papel clave en la retención de células mielocíticas en desarrollo dentro de la médula ósea.

## MADURACIÓN Y CINÉTICA DEL NEUTRÓFILO

El proceso de maduración intramedular del granulocito implica cambios en la configuración nuclear y en la acumulación de gránulos intracitoplasmáticos específicos. El microambiente de la médula ósea da apoyo a la renovación estable de los neutrófilos sanguíneos periféricos por medio de la generación en las células estromales de factores de crecimiento y de diferenciación. Los factores de crecimiento, como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de macrófagos (GM-CSF), no solo estimulan la división celular, sino que también inducen la expresión de factores de transcripción que regulan la biosíntesis de componentes funcionales del neutrófilo, como las proteínas de los gránulos. El factor de transcripción PU.1 es esencial para la mielopoyesis, tanto como elemento potenciador como supresor de GATA1, un factor de transcripción que dirige la diferenciación no mielocítica. Otros factores de transcripción como Runx1 (AML1), c-myb, CDP, C/EBP $\alpha$ , C/EBP $\gamma$  y MEF se expresan en el mieloblasto y el promielocito, y algunos de ellos son necesarios para la expresión de las proteínas del gránulo azúrofilo. Cuando las células entran en el estadio de mielocito, Runx1 y myb están reducidos, mientras que la expresión de PU.1 y C/EBP $\alpha$  aumenta para iniciar la diferenciación terminal.

Los **granulocitos** sobreviven solo 6-12 horas en la circulación, y por tanto es necesaria una producción diaria de  $2 \times 10^4$  granulocitos/ $\mu\text{l}$  de sangre para mantener una cifra de granulocitos circulantes de  $5 \times 10^3/\mu\text{l}$  (v. tabla 153.1). La reserva relativamente pequeña de sangre periférica comprende las reservas circulante y marginada, que se intercambian con rapidez; esta última reserva permite la entrada en la fase tisular, donde los neutrófilos pueden sobrevivir durante horas o días. La reserva circulante se forma y amortigua gracias a una población medular mucho mayor de neutrófilos maduros y de precursores



**Fig. 153.1** Principales fuentes, acciones y necesidades de factores de transcripción de las citocinas para las células hematopoyéticas. Las células del microambiente de la médula ósea, como los macrófagos, las células endoteliales y las células fibroblastoides reticulares, producen factores estimulantes de colonias de macrófagos y granulocitos-macrófagos (M-CSF, GM-CSF), interleucina 6 (IL-6) y probablemente factor de células madre (SCF) (las fuentes celulares no están determinadas con precisión) después de que la endotoxina (macrófago) o la IL-1/factor de necrosis tumoral (TNF) (células endoteliales y fibroblastos) las induzcan. Los linfocitos T producen IL-3, GM-CSF e IL-5 en respuesta al estímulo con antígenos e IL-1. Estas citocinas tienen acciones solapadas durante la diferenciación hematopoyética, como se ha indicado, y el desarrollo óptimo de todas las líneas exige una combinación de factores tempranos y tardíos. Los factores de transcripción importantes para la supervivencia o autorrenovación de las células madre se muestran en rojo en la parte superior, mientras que los estadios de la hematopoyesis bloqueados tras la eliminación de los factores de transcripción indicados para progenitores multipotentes y comprometidos se muestran en rojo en el resto de la figura. (De Nathan & Oski's hematology and oncology of infancy and childhood, ed 8, vol 2, Philadelphia, 2015, Elsevier, p. 10.)

mielocíticos, que representan la reserva medular y la proliferativa, respectivamente. La proliferación de células mielocíticas, que engloba alrededor de cinco divisiones mitóticas, tiene lugar solo durante los primeros tres estadios de desarrollo del neutrófilo, en los mieloblastos, los promielocitos y los mielocitos. Después del estadio de mielocito, las células se diferencian en metamielocitos en proceso de maduración, bandas y neutrófilos.

La maduración del neutrófilo se asocia a la condensación y lobulación nuclear y a la producción secundaria de poblaciones con gránulos característicos. Un **mieloblasto** es una célula relativamente indiferenciada con un núcleo oval grande, un nucleolo grande y un déficit de gránulos. Los promielocitos adquieren gránulos azurofílicos (primarios) con peroxidasa, y después los mielocitos y los metamielocitos adquieren gránulos específicos

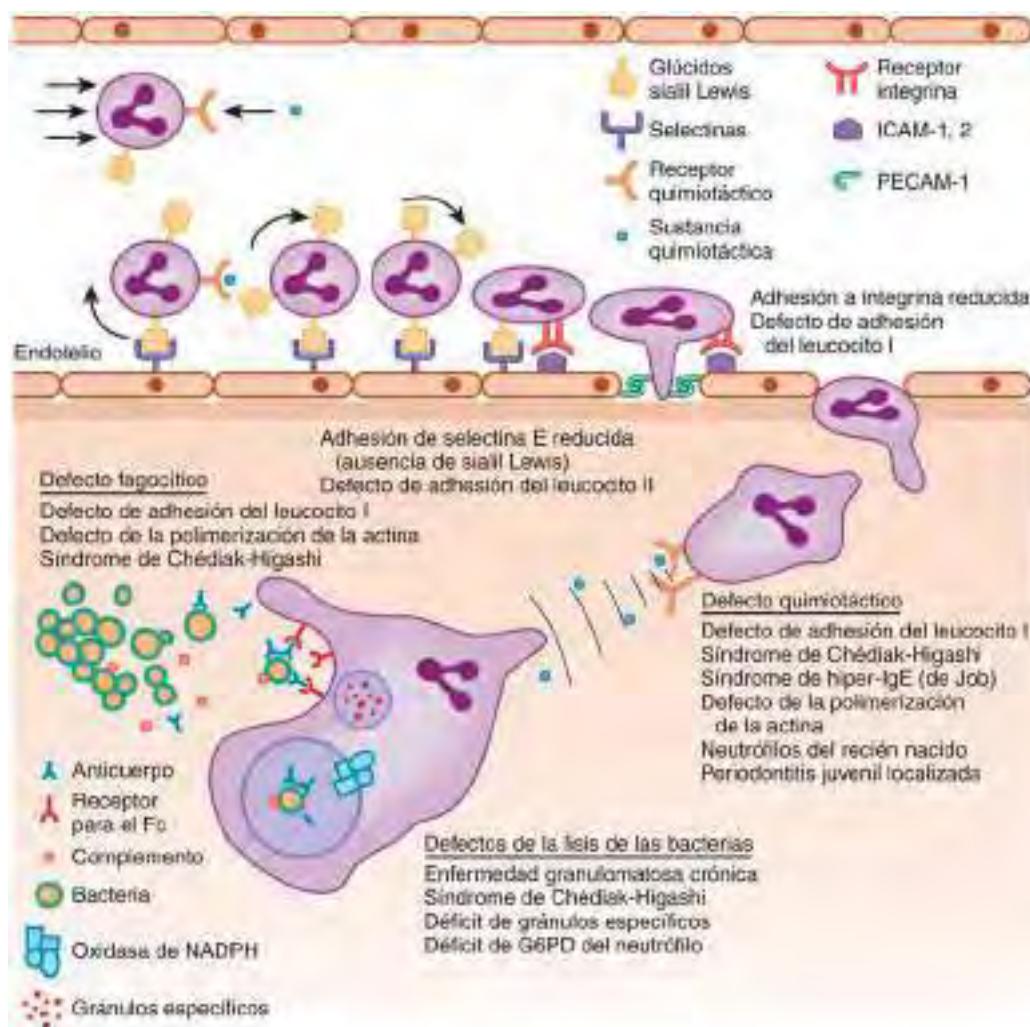
(secundarios); los gránulos terciarios y secretorios aparecen en el estadio final de maduración del neutrófilo.

## FUNCIÓN DEL NEUTRÓFILO

Las respuestas del neutrófilo se iniciaron cuando los neutrófilos circulantes que viajan a lo largo de las vénulas poscapilares detectan pequeñas cantidades de quimiocinas y otras sustancias quimiotácticas liberadas en una zona de infección. La secuencia de acontecimientos desde que los neutrófilos pasan de circular en la sangre hasta ir al encuentro y destrucción de las bacterias se organiza cuidadosamente mediante una serie de acontecimientos bioquímicos, cuyos defectos se asocian a los trastornos génicos de la función de los neutrófilos (fig. 153.2). De hecho, estos trastornos de la función de los neutrófilos nos han llevado a conocer la biología celular de la función fagocítica. Un subgrupo de neutrófilos circulantes se adhiere con poca fuerza al endotelio a través de receptores de baja afinidad llamados **selectinas** y rueda a lo largo del endotelio formando una reserva marginal. Los efectores solubles de la inflamación desencadenan cambios sutiles en las moléculas de adhesión de la superficie de las células endoteliales en el lugar de la infección. La rodadura de los neutrófilos permite una

exposición más intensa de los neutrófilos a factores activadores como el factor de necrosis tumoral o la interleucina 1 (v. fig. 153.2). La exposición de los neutrófilos a estos mismos factores de activación induce cambios cualitativos y cuantitativos en la familia de receptores de la adhesión de integrinas  $\beta_2$  (el grupo CD11/CD18 de moléculas de superficie), lo que lleva a la adhesión fuerte entre los neutrófilos y las células endoteliales en el lugar de la inflamación y finalmente a la transmigración del neutrófilo en el tejido.

Una vez introducido en el endotelio, el neutrófilo detecta el gradiente de quimiocinas u otras sustancias quimiotácticas y migra a los lugares de infección. La **migración del neutrófilo** es un proceso complejo que implica ciclos de unión, transducción de señales y reestructuración de los microfilamentos de actina que componen en parte el citoesqueleto. La polimerización-despolimerización de la actina ocurre en ciclos de aproximadamente 8 segundos y conduce la extensión y retracción cíclica de la laminilla rica en actina situada al frente del neutrófilo. Los receptores del borde principal de la laminilla detectan el gradiente de sustancias quimiotácticas y siguen a los microorganismos, los ingieren y los destruyen. Cuando el neutrófilo alcanza el lugar de infección reconoce a los microorganismos



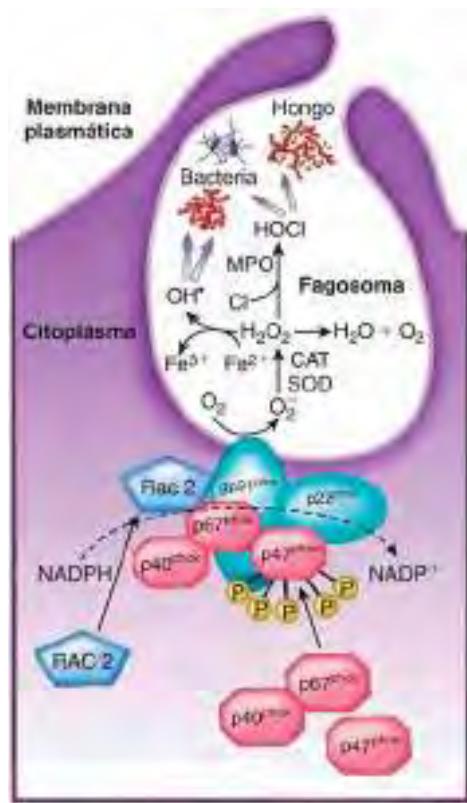
**Fig. 153.2** La respuesta inflamatoria mediada por el neutrófilo y los síndromes de disfunción asociados al neutrófilo. Los neutrófilos circulantes se unen débilmente al endotelio mediante selectinas y ruedan a lo largo de la pared del vaso hasta que llegan al lugar de la infección. Las monocinas inflamatorias, la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) activan las células endoteliales para que expresen las selectinas E y P. Las selectinas E y P sirven como contrarreceptores para que sialí Lewis X y Lewis X provoquen la rodadura de baja avidez del neutrófilo. Las células endoteliales activadas expresan ICAM-1, que sirve de contrarreceptor para las moléculas de integrina  $\beta_2$  del neutrófilo, lo que lleva al aplanamiento de alta avidez del leucocito y al comienzo de la migración transendotelial en el lugar de la infección. Los neutrófilos invaden a través de la membrana basal vascular con la liberación de proteasas e intermediarios reactivos oxidativos, lo que causa la destrucción local del tejido circundante en los lugares con concentraciones elevadas de factores quimiotácticos, y migran al lugar de la infección, donde ingieren las bacterias y las matan. (Modificada de Kyono W, Coates TD: A practical approach to neutrophil disorders, Pediatr Clin North Am 49:929, 2002.)

patógenos por medio de receptores para la Fc de la inmunoglobulina y para el complemento, receptores tipo Toll, receptores para la fibronectina y otras moléculas de adhesión.

El neutrófilo ingiere microbios que están cubiertos por **opsoninas**, proteínas séricas como las inmunoglobulinas y el componente del complemento C3. Los microorganismos son engullidos en una vacuola cerrada, el **fagosoma** (fig. 153.3), donde se producen simultáneamente dos respuestas celulares esenciales para la actividad microbicida óptima: la desgranulación y la activación de la oxidasa dependiente de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH). Las membranas del gránulo del neutrófilo se fusionan con las del fagosoma y liberan proteínas y péptidos antibióticos potentes en el fagosoma.

La activación de la NADPH oxidasa tiene lugar también en la membrana del fagosoma (v. fig. 153.3), y genera grandes cantidades de superóxido ( $O_2^-$ ) a partir del oxígeno molecular, que a su vez se descompone para producir peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y oxígeno singlete. La **mieloperoxidasa**, un componente importante del gránulo azurófilo, cataliza la reacción del  $H_2O_2$  con los iones cloruro ubicuos para crear ácido hipocloroso ( $HOCl$ ) en el fagosoma. El  $H_2O_2$  y el  $HOCl$  son potentes sustancias microbicidas que destruyen y eliminan los microorganismos patógenos de las zonas de infección.

Además, los neutrófilos secretan una amplia variedad de citocinas y quimiocinas que reclutan más neutrófilos para que combatan la infección, atraigan monocitos y macrófagos con funciones microbicidas y de basurero, y promuevan la presentación del antígeno para ayudar a iniciar la respuesta inmunitaria adaptativa. También los oxidantes reactivos pueden inactivar



**Fig. 153.3** Componentes y activación de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa. Tras la activación de las células fagocíticas, los tres componentes citosólicos (rojo) de la NADPH oxidasa ( $p67^{phox}$ ,  $p47^{phox}$  y  $p40^{phox}$ ), más la proteína pequeña guanosina trifosfatasa (GTPasa) Rac2, pasan a la membrana de la vacuola fagocítica. La subunidad  $p47^{phox}$  se une al componente membranario del flavocromo cromo<sub>b550</sub> (azul verdoso) de la NADPH oxidasa ( $gp91^{phox}$  más  $p22^{phox}$ ). La NADPH oxidasa cataliza la formación de superóxido al transferir un electrón de la NADPH al oxígeno molecular ( $O_2$ ), lo que forma el radical libre superóxido. El anión superóxido inestable se convierte en peróxido de hidrógeno, bien espontáneamente o mediante la superóxido dismutasa (SOD). El  $H_2O_2$  puede seguir vías metabólicas diferentes en oxidantes reactivos más potentes (como  $OH^-$  o  $HOCl$ ) o hacia su degradación en  $H_2O + O_2$ . (Adaptada de Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA: Immunologic disorders in infants and children, ed 5, Philadelphia, 2004, Saunders, p. 622.)

los factores quimiotácticos y servir para acabar el proceso de llegada de neutrófilos, lo que atenúa la inflamación. Finalmente, la liberación de especies reactivas del oxígeno, proteínas de los gránulos y citocinas puede dañar también los tejidos locales, lo que lleva a los signos clásicos de inflamación o a un deterioro más permanente de la integridad y función tisulares.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 154

# Monocitos, macrófagos y células dendríticas

Richard B. Johnston, Jr.

Los fagocitos mononucleares (monocitos, macrófagos) se distribuyen por todos los sistemas corporales y desempeñan una función central en el mantenimiento de la homeostasis inmunológica y metabólica. Son esenciales para la defensa innata del organismo frente a la infección, reparación y reestructuración de los tejidos y la respuesta inmunitaria adaptativa específica frente al antígeno. No se ha identificado a ningún ser humano que tenga una ausencia congénita de esta línea celular, probablemente porque los macrófagos son necesarios para eliminar tejidos primitivos durante el desarrollo fetal a medida que aparecen nuevos tejidos para sustituirlos. Los monocitos y los macrófagos tisulares en sus diferentes formas (tabla 154.1) tienen una morfología, marcadores de superficie y perfiles de transcripción variables, pero funciones comunes, sobre todo la fagocitosis. Las **células dendríticas** (CD) son derivados especializados de este sistema de fagocitos mononucleares que se desarrollan a partir de precursores de células mieloides o de los propios monocitos.

## DESARROLLO

Los monocitos se desarrollan con más rapidez durante la hematopoyesis en la médula ósea y permanecen más en la circulación que los neutrófilos (v. tabla 153.1). El **monoblasto** es el primer precursor reconocible de monocitos, seguido del **promonocito**, con gránulos citoplasmáticos y un núcleo mella-do, y finalmente el monocito, desarrollado por completo con un citoplasma lleno de gránulos que contienen enzimas hidrolíticas. La transición del monoblasto al monocito circulante maduro requiere unos 6 días.

Tres subconjuntos principales de monocitos humanos pueden ser identificados a partir de los antígenos de superficie: los monocitos clásicos CD14<sup>+</sup> CD16<sup>-</sup>, que constituyen la mayoría de los monocitos totales en estado de reposo; los monocitos CD14<sup>++</sup> CD16<sup>-</sup> proinflamatorios (*intermedios*) más maduros, que producen factores proinflamatorios similares a las hormonas, denominados **citocinas**, como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), en respuesta a estímulos microbianos; y los monocitos no clásicos (*reguladores*) (CD14<sup>+</sup> CD16<sup>++</sup>), que promueven la cicatrización de las heridas. Los monocitos de estos subconjuntos migran a los tejidos en respuesta a la inflamación

**Tabla 154.1** Principales localizaciones de macrófagos en los tejidos

Hígado (células de Kupffer)
Pulmón (macrófagos intersticiales y alveolares)
Tejido conectivo, tejido adiposo e intersticio de los órganos principales y la piel
Cavidades serosas (macrófagos pleurales y peritoneales)
Membrana sinovial (sinoviocitos tipo A)
Hueso (osteoclastos)
Cerebro y retina (células microgliales)
Bazo, ganglios linfáticos, médula ósea
Pared intestinal
Leche materna
Placenta
Granulomas (células gigantes multinucleadas)

o lesión localizada y proporcionan una defensa proinflamatoria del huésped o respuestas antiinflamatorias y la cicatrización de las heridas.

Los **macrófagos específicos de tejidos (órganos)** surgen de los macrófagos progenitores que se desarrollan en el saco vitelino y en el hígado del feto antes de que se produzca la hematopoyesis en la médula ósea. Estas células mantienen su población a través de la autorrenovación. Los macrófagos de tejido también pueden ser poblados hasta cierto punto por monocitos circulantes. Los monocitos o macrófagos en los sitios de inflamación activa maduran en macrófagos proinflamatorios (M1) o macrófagos prorresolventes (M2). En una lesión o inflamación tisular en curso, muchos (quizás la mayoría) de los macrófagos expresarán una mezcla de las propiedades de los tipos clásicos.

Ya sea embrionario o derivado de la sangre, los macrófagos de tejido son dirigidos por factores específicos del órgano para diferenciarse en macrófagos característicos de ese órgano. Los precursores embrionarios hepáticos o los monocitos se convierten en **células de Kupffer**, que tienden puentes entre las sinusoides que separan las placas adyacentes de hepatocitos. Los que están en la superficie aérea del pulmón se convierten en grandes **macrófagos alveolares** elipsoidales, y los que están en el hueso se convierten en **osteoclastos**, y los del cerebro o la retina se convierten en **microglía**. Todos los macrófagos, sin embargo, tienen al menos tres funciones principales en común: fagocitosis, presentación de抗原s a los linfocitos y refuerzo o supresión de la respuesta inmunitaria mediante la liberación de diferentes citocinas. En la zona de inflamación, los monocitos y macrófagos pueden fusionarse para formar **células gigantes multinucleadas**; estas células mantienen las funciones antimicrobianas de los macrófagos.

## ACTIVACIÓN

El paso más importante en la maduración del macrófago tisular es la conversión desde una célula en reposo a otra con mayor actividad funcional, sobre todo por ciertas citocinas y productos microbianos. La *activación del macrófago* es un término genérico, ya que las características funcionales de una población de macrófagos activados varían con los estímulos citocínicos o de otro tipo (microbianos, químicos) a los que la población se ha expuesto.

La *activación clásica* se refiere a una respuesta a la infección que está dirigida específicamente por linfocitos T cooperadores del tipo 1 (Th1) activados y linfocitos *natural killer* (NK) mediante la liberación de interferón γ (IFN-γ). El TNF-α secretado por los macrófagos activados amplifica su activación, como hace la proteína de la pared bacteriana o la endotoxina a través de los receptores tipo Toll (TLR). La *activación alternativa* está dirigida por los linfocitos del tipo Th2 mediante la liberación de interleucina 4 (IL-4) e IL-13, citocinas que regulan las respuestas de anticuerpos, la alergia y la resistencia a los parásitos. Los macrófagos activados de esta forma alternativa pueden contar con ventajas funcionales particulares, como la curación de heridas y la regulación inmunitaria. En el contexto tradicional de la defensa del anfitrión, el término *macrófago activado* indica que la célula «activada de la forma clásica» tiene una mayor capacidad de matar microorganismos o células tumorales. Estos macrófagos son más grandes, tienen más pseudópodos y un plegado más pronunciado de la membrana plasmática, y muestran una

actividad más acelerada de muchas funciones (tabla 154.2). Considerando la variedad de actividades del macrófago esenciales para el mantenimiento de la homeostasis, parece probable que los macrófagos activados de forma clásica o alternativa son ejemplos de un espectro continuo de funciones fisiológicas expresadas por estas células de vida larga en respuesta a la tarea específica que tenga entre manos.

La activación clásica del macrófago se consigue durante la infección por microorganismos patógenos intracelulares (p. ej., micobacterias, *Listeria*) mediante la comunicación entre los linfocitos Th1 y los macrófagos presentadores del antígeno por medio de la unión de una serie de ligandos y receptores de los dos tipos celulares, incluyendo las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II, el CD40 del macrófago y el ligando de CD40 de los linfocitos Th, y a través de la secreción de citocinas. Los macrófagos que se encuentran con microorganismos liberan IL-12, que estimula a los linfocitos T para que liberen IFN-γ. Estas interacciones constituyen la base de la inmunidad celular. El IFN-γ es una citocina activadora de macrófagos; esta se utiliza en la actualidad como sustancia terapéutica.

## ACTIVIDADES FUNCIONALES

Cuando el macrófago se activa en respuesta a la infección, se potencian numerosas funciones (v. tabla 154.2). Obviamente, son importantes la ingestión y muerte de microorganismos patógenos *intracelulares*, como micobacterias, *Listeria*, *Leishmania*, *Toxoplasma* y algunos hongos. La matanza de los organismos ingeridos de cualquier tipo depende en gran medida de los productos del *estallido respiratorio* (p. ej., el peróxido de hidrógeno) y del óxido nítrico, y la liberación de estos metabolitos se potencia en los macrófagos activados. Estén o no activados, los macrófagos esplénicos y hepáticos son esenciales para limpiar el torrente sanguíneo de patógenos *extracelulares* como los neumococos.

La capacidad de sufrir diapédesis a través de la pared endotelial de los vasos sanguíneos y de migrar a las zonas de invasión microbiana es esencial para la función del monocito. Los factores quimiotácticos para los fagocitos son los productos del complemento y los péptidos quimiotácticos (**quimicinas**) derivados de los neutrófilos, los linfocitos y otros tipos de células. La fagocitosis de microorganismos invasores puede producirse, entonces, influenciada por la presencia de opsoninas en el invasor (anticuerpos, complemento, proteínas ligadoras de manosa y surfactantes), las propiedades especiales inherentes del microorganismo y el estado de activación del macrófago.

Los monocitos que emigran a la mucosa intestinal son modificados por los factores estromales, de forma que pierden sus receptores innatos para los productos microbianos, como la endotoxina, y no producen de forma eficaz citocinas proinflamatorias. Sin embargo, pueden retener su capacidad para ingerir y matar microorganismos. Han sido modificados durante la evolución para permitir la falta de inflamación típica de la mucosa intestinal normal a pesar de su exposición constante a enormes cantidades de microorganismos y sus productos inflamatorios.

Los macrófagos desempeñan una función esencial en la retirada de células lesionadas o muertas, lo que ayuda a resolver la respuesta inflamatoria y la cicatrización de las heridas. La microglía del encéfalo muestra estas funciones de un modo particularmente eficiente. En condiciones como un accidente cerebrovascular, enfermedades neurodegenerativas o una invasión tumoral, estas células se activan, rodean a las que están lesionadas o muertas y eliminan los restos celulares. El recubrimiento macrofágico de los sinusoides del bazo resulta especialmente importante para ingerir hematies o plaquetas viejas o cubiertas de anticuerpos. En el proceso de **esferocitosis**, los macrófagos en las zonas de inflamación pueden reconocer cambios en la fosfatidilserina de la membrana de los neutrófilos que están sufriendo apoptosis y los pueden eliminar antes de que derramen su contenido tóxico en el tejido. Los macrófagos también eliminan las trampas extracelulares expulsadas por los neutrófilos inflamatorios, lo que reduce el riesgo de autoinmunidad. Los macrófagos pueden ser identificados en las primeras etapas del desarrollo fetal, donde funcionan para eliminar los desechos a medida que un tejido embrionario maduro reemplaza a otro; en el cerebro, la microglía reduce las sinapsis opsonizadas con C1q. Los macrófagos también son importantes en la remoción de partículas inorgánicas, como elementos de humo de cigarrillo, que entran en los alvéolos.

Los macrófagos están involucrados en la inducción y expresión de respuestas inmunes adaptativas, incluyendo la formación de anticuerpos y la inmunidad celular. Esto depende de su capacidad para descomponer material extraño y de presentar抗原s individuales en su superficie como péptidos o polisacáridos unidos a moléculas de MHC de clase II. Los monocitos, los linfocitos B y, más eficazmente, las CD, también presentan抗igenos a las células T para la respuesta inmunitaria específica. Los macrófagos activados expresan un aumento de las moléculas del MHC de clase II, y la presentación de los抗igenos es más eficaz.

**Tabla 154.2** Funciones de los macrófagos activados en respuesta a una infección

Actividad microbicida y tumoral
Fagocitosis (de la mayoría de las partículas) y pinocitosis
Ráfaga respiratoria asociada a la fagocitosis ( $O_2^-$ , $H_2O_2$ )
Generación de óxido nítrico
Quimiotaxis
Transporte de glucosa y metabolismo
Expresión de la membrana del MHC, CD40, receptor TNF
Presentación del抗igeno
<b>Secreción:</b>
Componentes del complemento
Lisozima, hidrolasas ácidas y proteinasas citolíticas
Colagenasa
Activador del plasminógeno
Interleucinas, incluyendo IL-1, IL-12 e IL-15
TNF-α
Interferones, incluyendo IFN-α e IFN-β
Péptidos antimicrobianos (catelicidina, defensinas)
Factores angiogénicos

$H_2O_2$ , peróxido de hidrógeno; IFN, interferón; IL, interleucina; MHC, complejo principal de histocompatibilidad;  $O_2^-$ , anión superóxido; TNF, factor de necrosis tumoral.

La capacidad reforzada de los macrófagos activados de sintetizar y liberar diferentes enzimas hidrolíticas y materiales microbíacos contribuye a su mayor capacidad microbíaca (v. tabla 154.2). El macrófago es una célula secretora extraordinariamente activa. Se ha demostrado que secretan más de 100 sustancias diferentes, incluidos citocinas, factores de crecimiento y hormonas esteroles, lo que los coloca en la misma clase que la del hepatocito. Debido al profundo efecto de alguno de estos productos secretores sobre otras células y al gran número y a la amplia distribución de los macrófagos, esta red de células puede verse como un importante órgano endocrino. La IL-1 ilustra este punto. Los microorganismos y sus productos, las quemaduras, la isquemia-reperfusión, así como otras causas de inflamación o lesión tisular, estimulan la liberación de IL-1, sobre todo por los monocitos y macrófagos. A su vez, la IL-1 desencadena fiebre, sueño y liberación de IL-6, que induce la producción de proteínas de fase aguda.

La compleja relación entre los fagocitos mononucleares y el cáncer se conoce cada vez más. Se ha demostrado que los macrófagos matan las células tumorales por ingestión y por medio de productos secretados, incluyendo las enzimas lisosómicas, el óxido nítrico, los metabolitos del oxígeno y el TNF- $\alpha$ . Por el contrario, los **macrófagos asociados a tumores** (MAT) de tipo M2 pueden estimular el crecimiento de los tumores a través de la secreción de factores de crecimiento y angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV), promover la metástasis e inhibir las respuestas inmunes antitumorales de las células T. Los MAT son actualmente objeto de ensayos clínicos que estudian los intentos de reprogramarlos para que sean macrófagos antitumorales o para disminuir su capacidad de apoyo al tumor.

Cuando la lesión traumática o la infección disminuyen, la población de macrófagos se desplaza hacia la interpretación de una función esencial en la reparación tisular y la curación mediante la eliminación de células apoptóticas y la secreción de IL-10, factor de crecimiento transformador  $\beta$ , lipoxinas y los «mediadores especializados en la resolución de conflictos», y resolvinas derivadas de ácidos grasos omega-3, protectinas y maresinas.

## CÉLULAS DENDRÍTICAS

Las células dendríticas son un tipo de fagocito mononuclear que se encuentra en la sangre, en los órganos linfoides y en todos los tejidos. Las CD están especializadas en la captura, procesamiento y presentación de抗原s a los linfocitos T con el fin de generar la inmunidad adaptativa o la tolerancia frente a los抗原s propios. A los monocitos humanos se les puede inducir a diferenciarse en CD en algunas circunstancias, en particular en la inflamación. Las CD expresan extensiones dendríticas (ramificadas) retráctiles y una capacidad de endocitosis potente, pero son una población heterogénea desde el punto de vista de la localización, los marcadores de superficie, el nivel de actividad presentadora de抗原s y la función. La secuenciación de ARN unicelular ha definido seis subtipos de CD humanas, pero se pueden identificar dos tipos funcionales principales de CD: las **CD tradicionales**, que comprenden células de Langerhans de las superficies epiteliales de la piel y las mucosas y las CD dérmicas o intersticiales de la piel subepitelial, y las CD del intersticio de los órganos sólidos; y las **CD plasmacitoides**, centinelas de la infección vírica y principal fuente de IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ .

Las CD que emigran desde la sangre entran en la piel, las superficies epiteliales y los órganos linfáticos, donde, como células inmaduras, interiorizan抗原s propios y extraños. Los productos microbianos, las citocinas o las moléculas expuestas en el tejido dañado («señales de peligro» o «alarminas») inducen la maduración de la CD, con un aumento de la expresión de receptores de citocinas, MHC de la clase II y moléculas coestimuladoras que aceleran la unión de las células. Las CD estimuladas en la periferia migran a los órganos linfáticos, donde continúan madurando. Allí actúan como las más potentes células presentadoras de抗原s a los linfocitos T e inducen su proliferación, actividades que son centrales para la respuesta inmunitaria adaptativa específica frente al抗原. La IL-10 del macrófago actúa suprimiendo la maduración de las CD durante la resolución de la inflamación.

Se han usado CD procedentes de pacientes con cáncer con el fin de intentar controlarlo. Las CD del paciente se amplifican y maduran a partir de los monocitos sanguíneos o células progenitoras medulares con citocinas, se exponen a抗igenos procedentes del tumor del paciente y se le inyectan como una «vacuna» contra el cáncer.

## ANOMALÍAS DE LA FUNCIÓN DEL MONOCITO-MACRÓFAGO O CÉLULA DENDRÍTICA

Los fagocitos y neutrófilos mononucleares de los pacientes con **enfermedad granulomatosa crónica** (EGC) presentan un profundo defecto de muerte fagocítica (v. cap. 156). La incapacidad de los macrófagos afectados para matar los organismos ingeridos conduce a la formación de abscesos y granulomas característicos en los sitios de acumulación de macrófagos

debajo de la piel y en el hígado, pulmones, bazo y ganglios linfáticos. El IFN- $\gamma$  se usa para prevenir la infección en pacientes con EGC y para tratar la disminución de la resorción ósea de la **osteopetrosis congénita**, que es causada por la disminución de la función de los osteoclastos. La deficiencia genética del complejo CD11/CD18 de glucoproteínas de adhesión a la membrana (**defecto de adhesión leucocitaria 1**), que incluye un receptor para el componente 3 del complemento opsonónico, hace que los monocitos no fagociten correctamente (v. cap. 156).

El sistema monocito-macrófago está involucrado de manera importante en las **enfermedades de almacenamiento de lípidos** llamadas esfingolipidosis (v. cap. 104). En estas condiciones, los macrófagos expresan un defecto enzimático sistémico que permite la acumulación de desechos celulares que normalmente eliminan. La resistencia a la infección puede verse afectada, al menos en parte debido a la alteración de la función de los macrófagos. En la **enfermedad de Gaucher**, el prototipo de estos trastornos, la enzima glucocerebrosidasa funciona de manera anómala, permitiendo la acumulación de glucocerebrosidio de las membranas celulares en las células de Gaucher en todo el cuerpo. En todos los lugares, la célula de Gaucher es un macrófago alterado. Estos pacientes pueden ser tratados con infusiones de la enzima normal modificada para exponer los residuos de manosa, que se unen a los receptores de manosa en los macrófagos.

La citocina IL-12 es un poderoso inductor de la producción de IFN- $\gamma$  por parte de las células T y NK. Los individuos con deficiencia hereditaria en los receptores de macrófagos para el IFN- $\gamma$  o en los receptores de linfocitos para la IL-12, o en la propia IL-12, se someten a una susceptibilidad severa y selectiva a la infección por micobacterias no tuberculosas, como el complejo *Mycobacterium avium* o el bacilo Calmette-Guérin (v. cap. 152). Aproximadamente, la mitad de estos pacientes han tenido una infección diseminada de *Salmonella*. Estas anomalías se agrupan como **defectos en el eje IFN- $\gamma$ -IL-12**.

Se ha demostrado que la función de los monocitos-macrófagos es parcialmente anómala en varias condiciones clínicas. Los fagocitos mononucleares cultivados de los recién nacidos se infectan más fácilmente que las células adultas por el VIH-1 y el virus del sarampión. Los macrófagos de los recién nacidos liberan menos factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) e IL-6 en cultivo, y esta deficiencia se acentúa en las células de los recién nacidos prematuros. Este hallazgo apoya las observaciones de que los niveles de G-CSF están significativamente disminuidos en la sangre de los recién nacidos, y que el *pool* de almacenamiento de granulocitos de la médula está disminuido en los lactantes, particularmente en los prematuros. Las células mononucleares de los recién nacidos producen menos IFN- $\gamma$  e IL-12 que las células adultas, y los macrófagos cultivados de la sangre del cordón umbilical no se activan normalmente por el IFN- $\gamma$ . Se esperaría que esta combinación de deficiencias disminuyera la respuesta del recién nacido a la infección por virus, hongos y bacterias intracelulares.

Más de 100 subtipos diferentes de **histiocitos** han sido organizados en cinco grupos principales basados en características clínicas, patológicas, genéticas y otras. Estos raros trastornos se caracterizan por la acumulación de macrófagos o CD en los tejidos u órganos. «Histiocito» es un término histológico y no específico de la célula, pero se ha conservado debido a su largo uso para identificar a los miembros clásicos de esta familia. La **linfohistiocitosis hemofagocítica** familiar y secundaria se caracteriza por la activación incontrolada de células T y macrófagos, con fiebre, hepatosplenomegalia, linfadenopatía, pancitopenia, elevación marcada de citocinas proinflamatorias séricas y hemofagocitosis de macrófagos (v. cap. 534). La forma familiar se presenta generalmente en el primer año de vida. Hasta el 5% de los niños con artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico desarrollan una complicación grave aguda denominada **síndrome de activación de los macrófagos**, con fiebre persistente (en lugar de los típicos picos febriles), hepatosplenomegalia, pancitopenia, hemofagocitosis macrófaga y coagulopatía, que puede progresar hasta la coagulación intravascular diseminada y la muerte si no se reconoce (v. cap. 180).

La desregulación de la citocina proinflamatoria IL-1 producida por los fagocitos mononucleares da lugar a dos enfermedades genéticas autoinflamatorias. En el **trastorno inflamatorio multisistémico de inicio neonatal**, los monocitos producen en exceso la IL-1. En el **déficit del antagonista del receptor de la IL-1**, los niveles de actividad normal de la IL-1 no se oponen. En ambas condiciones, los pacientes se presentan en los primeros días o semanas de vida con una erupción pustulosa o urticarial, sobrecrecimiento óseo, osteomielitis estéril, tasa elevada de sedimentación de eritrocitos y otras evidencias de inflamación sistémica. El antagonista recombinante del receptor de la IL-1, la anakinra, es un tratamiento eficaz para ambos trastornos (cap. 188).

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 155

# Eosinófilos

Benjamin L. Wright y Brian P. Vickery

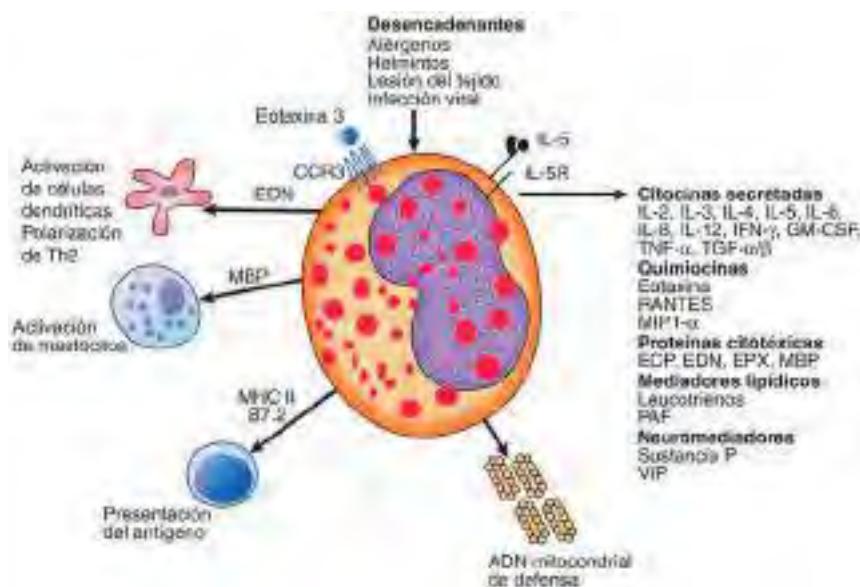
Los eosinófilos se distinguen de los otros leucocitos por sus características morfológicas, productos constituyentes y asociación con enfermedades específicas. Se trata de células completamente diferenciadas que no se dividen, con un diámetro de aproximadamente unos 8 mm y un núcleo bilobulado. Se diferencian a partir de precursores de células madre en la médula ósea bajo el control de la interleucina (IL)-3 derivada del linfocito T, el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y, en especial, la IL-5. Sus gránulos específicos y característicos unidos a la membrana se tiñen de rosa brillante con la eosina y constan de un núcleo cristalino compuesto por la proteína básica principal (MBP) rodeada de una matriz que contiene la proteína catiónica eosinófila (ECP), la peroxidasa del eosinófilo (EPX) y la neurotoxina derivada del eosinófilo (EDN). Estas proteínas básicas son citotóxicas para las fases larvarias de los parásitos helmintos y también se cree que contribuyen a la inflamación asociada a las enfermedades alérgicas crónicas como el asma (v. cap. 169).

Aparecen MBP, ECP y EPX en grandes cantidades en la vía respiratoria de los pacientes que han fallecido a causa del asma, y se piensa que provocan una lesión en la célula epitelial que conduce a la hiperreactividad de la vía respiratoria, aunque estudios recientes indican que el papel de estas proteínas granulares puede ser más matizado y no puramente destructivo. El contenido del gránulo del eosinófilo también contribuye a la enfermedad endomiocárdica eosinofílica asociada al síndrome hipereosinofílico. La MBP puede activar otras células proinflamatorias, como los mastocitos, los basófilos, los neutrófilos y las plaquetas. Los eosinófilos tienen la capacidad de generar grandes cantidades de mediadores lipídicos, el factor activador de plaquetas y el leucotrieno C4, ambos capaces de provocar vasoconstricción, contracción del músculo liso e hipersecreción de moco (fig. 155.1). Los eosinófilos son el origen de varias citocinas proinflamatorias, como

la IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 y el GM-CSF. También se ha demostrado que influyen en el reclutamiento de las células T y en la polarización inmunológica en entornos inflamatorios. Por tanto, los eosinófilos tienen un potencial considerable para iniciar y mantener la respuesta inflamatoria del sistema inmunitario innato y adquirido.

La migración del eosinófilo desde el sistema vascular hacia el tejido extracelular está mediada por la unión de receptores de adhesión del leucocito a sus ligandos o contraestructuras situadas en el endotelio poscapilar. De forma similar a los neutrófilos (v. fig. 153.2), la transmigración comienza cuando el receptor de selectina del eosinófilo se une al ligando glucídico endotelial con escasa afinidad, lo que favorece el rodamiento del eosinófilo a lo largo de la superficie endotelial hasta que se encuentra con un estímulo sensibilizador, como un mediador quimiotáctico. Entonces, los eosinófilos establecen el enlace de afinidad alta entre los receptores de la integrina y sus correspondientes ligandos de tipo immunoglobulina. Al contrario que los neutrófilos, que se aplatan antes de la transmigración entre las uniones estrechas de las células endoteliales, los eosinófilos pueden utilizar integrinas únicas, conocidas como VLA-4 (*very late antigens*), para unirse a la molécula de adhesión de la célula vascular (VCAM) 1, lo que aumenta la adhesión del eosinófilo y su transmigración a través del endotelio. Los eosinófilos se reclutan en los tejidos en estados inflamatorios por la acción de un grupo de quimiocinas conocidas como **eotaxinas** (eotaxina 1, 2 y 3). Estas vías únicas son responsables de la acumulación selectiva de los eosinófilos en los trastornos alérgicos e inflamatorios. Los eosinófilos residen normalmente en los tejidos, en especial en tejidos que poseen una interfase epitelial con el ambiente, incluidas las vías respiratorias, gastrointestinal (GI) y genitourinaria inferior. La vida del eosinófilo puede durar semanas dentro de los tejidos.

La IL-5 potencia de forma selectiva la producción de eosinófilos, la adhesión a las células endoteliales y la función. Muchas pruebas demuestran que la IL-5 desempeña un papel central en promover la eosinofilopoyesis: es la citocina predominante en la reacción de fase tardía pulmonar inducida por el alérgeno, y anticuerpos contra IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) disminuyen los eosinófilos en el espeso y reducen las exacerbaciones en un subconjunto de pacientes con asma. Los eosinófilos también poseen receptores únicos para varias quimiocinas, incluyendo RANTES (regulada en la activación, la célula T normal expresada y secretada), eotaxina y proteínas quimiotácticas de monocitos 3 y 4. Estas quimiocinas parecen ser mediadores clave en la inducción de la eosinofilia tisular.



**Fig. 155.1** Diagrama esquemático de un eosinófilo y sus diversas propiedades. Los eosinófilos son granulocitos bilobulados que responden a diversos estímulos, incluyendo alérgenos, helmintos, infecciones virales, alojinertos y lesiones tisulares no específicas. Los eosinófilos expresan el receptor de la IL-5, un factor crítico de crecimiento y diferenciación de los eosinófilos, así como el receptor de la eotaxina y las quimiocinas relacionadas (CCR3). Los gránulos secundarios contienen cuatro proteínas catiónicas primarias denominadas peroxidasa del eosinófilo (EPX), proteína básica principal (MBP), proteína catiónica eosinófila (ECP) y neurotoxina derivada del eosinófilo (EDN). Las cuatro proteínas son moléculas citotóxicas; además, la ECP y la EDN son ribonucleasas. Aparte de liberar sus proteínas catiónicas preformadas, los eosinófilos pueden liberar una variedad de citocinas, quimiocinas y neuromediadores y generar grandes cantidades de LTC4. Por último, los eosinófilos pueden ser inducidos a expresar moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II y coestimuladoras y pueden participar en la propagación de respuestas inmunitarias presentando抗原s a las células T. (De Leung YM, Szeffler SJ, Bonilla FA, Akdis CA, Sampson HA: Pediatric allergy: principles and practice, ed 3, Philadelphia, 2016, Elsevier, p. 42.)

## ENFERMEDADES ASOCIADAS CON LA EOSINOFILIA

Para cuantificar la eosinofilia se usa el **recuento absoluto de eosinófilos (RAE)** en sangre periférica. Se calcula como el número de leucocitos (NL)/ $\mu$ l por el porcentaje de eosinófilos, suele ser menor de 450 células/ $\mu$ l y varía a lo largo del día, de manera que su número es mayor a primera hora de la mañana y disminuye a medida que la concentración de glucocorticoides endógenos aumenta.

Muchas enfermedades de origen alérgico, infeccioso, hematológico, autoinmunitario o idiopático se asocian a una eosinofilia moderada (RAE de 1.500-5.000 células/ $\mu$ l) o intensa (RAE mayor de 5.000 células/ $\mu$ l) en la sangre periférica (**tabla 155.1**). Estos trastornos pueden ser desde leves y transitorios a crónicos y peligrosos para la vida. Es importante destacar que el número de eosinófilos en sangre no siempre refleja el grado de implicación de los eosinófilos en los tejidos y que los productos de la degranulación pueden revelar con mayor precisión la actividad de la enfermedad. Como la eosinofilia prolongada se asocia a una lesión de órgano final, en especial en el corazón, los pacientes con un RAE elevado de forma persistente deben someterse a una evaluación extensa que busque una causa subyacente.

### Enfermedades alérgicas

La alergia es la causa más frecuente de eosinofilia en los niños en Estados Unidos. Los pacientes con asma alérgica suelen tener eosinófilos en la sangre, el espeso y el tejido pulmonar. Las **reacciones hipersensibilizadas a fármacos** pueden provocar eosinofilia, y cuando se asocian a una disfunción orgánica (p. ej., DRESS [exantema farmacológico con eosinofilia y síntomas sistémicos]), estas reacciones pueden ser graves (v. cap. 177). Si se sospecha que un fármaco ha desencadenado la eosinofilia, deben buscarse signos bioquímicos de disfunción orgánica y, si se encuentran, debe suspenderse el fármaco. La eosinofilia se ha asociado a varias enfermedades cutáneas, como la dermatitis atópica, el eczema, el pénfigo, la urticaria y la necrólisis epidérmica tóxica.

Las **enfermedades digestivas eosinofílicas** son causas alérgicas emergentes importantes de eosinofilia en el tejido y, en algunos casos, en la sangre periférica (v. cap. 363). En estos trastornos, los eosinófilos son reclutados de modo inapropiado en el esófago, el estómago o el intestino, donde inducen una inflamación tisular y síntomas clínicos como la disfagia, la aversión a los alimentos, el dolor abdominal, los vómitos y la diarrea. Las opciones terapéuticas son las dietas de eliminación de alérgenos y la deglución de corticoides tópicos.

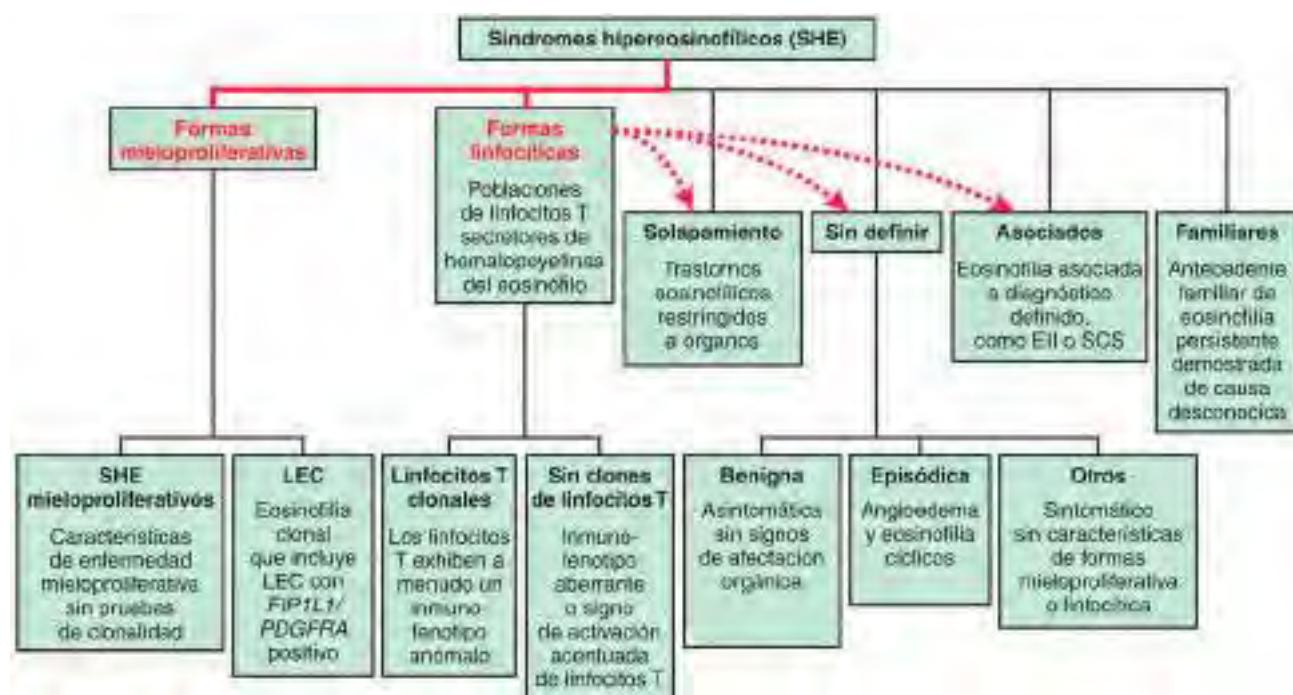
### Enfermedades infecciosas

La eosinofilia se asocia a menudo a infecciones invasoras por parásitos helmínticos multicelulares, que son la causa más frecuente en los países en desarrollo. La **tabla 155.1** ofrece ejemplos de microorganismos específicos. La cifra de eosinofilia va paralela a la magnitud y extensión de la invasión tisular, especialmente por larvas como la **larva migratoria visceral** (v. cap. 324). La eosinofilia no aparece a menudo en infecciones parasitarias establecidas que se encuentran bien contenidas en los tejidos o que solo están dentro de la luz del aparato digestivo, como la infección por *Giardia lamblia* y *Enterobius vermicularis*.

En el momento de evaluar a pacientes con una eosinofilia inexplicada, los antecedentes dietéticos, geográficos y relativos a viajes pueden indicar posibles exposiciones a parásitos helmínticos. Con frecuencia es necesario estudiar las heces en busca de huevos y larvas, al menos tres veces. Además, las fases parasitarias de muchos de los parásitos helmínticos que producen eosinofilia nunca aparecen en las heces. Por consiguiente, los resultados normales de estudios de heces no siempre excluyen una causa helmíntica de la eosinofilia; puede ser necesario realizar pruebas sanguíneas o biopsias tisulares. *Toxocara* produce habitualmente la larva migratoria visceral en niños que empiezan a caminar con pica (v. cap. 324). La mayoría de los niños pequeños son asintomáticos, pero algunos presentan fiebre, neumonitis, hepatomegalia e hipergammaglobulinemia acompañada de eosinofilia intensa. Las isoantígenos de *Toxocara* están con frecuencia elevadas, y el estudio serológico puede determinar el diagnóstico.

**Tabla 155.1** Causas de eosinofilia

TRASTORNOS ALÉRGICOS	TRASTORNOS GASTROINTESTINALES
Rinitis alérgica	Enfermedad inflamatoria del intestino
Aσma	Diálisis peritoneal
Urticaria aguda y crónica	Hepatitis activa crónica
Eczema	Trastornos gastrointestinales eosinófilos:
Angioedema	Esofagitis eosinofílica
Reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos (erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos [DRESS])	Gastroenteritis eosinofílica
Trastornos gastrointestinales eosinófilos	Colitis eosinofílica
Nefritis intersticial	
ENFERMEDADES INFECCIOSAS	ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA
<i>Infecciones invasivas de helmintos en los tejidos</i>	Artritis reumatoide
Triquinosis	Fascitis eosinofílica
Toxocariasis	Esclerodermia
Estrongiloidosis	Dermatomiositis
Ascariosis	Lupus eritematoso sistémico
Filariasis	Enfermedad relacionada con la IgG4
Esquistosomiasis	Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (vasculitis de Churg-Strauss)
Equinococosis	
Amebiasis	INMUNODEFICIENCIA/ENFERMEDAD DE DESREGULACIÓN INMUNITARIA
Malaria	Síndromes de hiperimmunoglobulina E
Sarna	Síndrome de Wiskott-Aldrich
Toxoplasmosis	Enfermedad de injerto contra huésped
<i>Otras infecciones</i>	Síndrome de Omenn
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Neutropenia congénita grave
Escarlatina	Síndromes linfoproliferativos autoinmunes (ALPS)
Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)	Síndrome de alteración de la regulación inmunitaria, poliendoocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X (IPEX)
Coccidioidomicosis	Rechazo de trasplante (órgano sólido)
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	MISCELÁNEA
<b>TRASTORNOS MALIGNOS</b>	Trombocitopenia con radios ausentes
Enfermedad de Hodgkin y linfoma de células T	Neumonitis por hipersensibilidad
Leucemia mielógena aguda	Insuficiencia suprarrenal
Trastornos mieloproliferativos	Postirradiación del abdomen
Leucemia eosinofílica	Histiocitosis con afectación cutánea
Tumores cerebrales	Síndromes hipereosinofílicos
	Infusión de citocinas
	Penfigoide



## Capítulo 156

# Trastornos de la función del fagocito

Thomas D. Coates

Los neutrófilos son la primera línea de defensa frente a la invasión de los microorganismos. Llegan a la zona de inflamación durante las 2-4 horas críticas que siguen a la invasión microbiana para contener la infección y evitar la diseminación hematogena. Este proceso bien orquestado es una de las historias más interesantes en la moderna biología celular. De hecho, gran parte de nuestro conocimiento sobre la función del neutrófilo deriva de estudios realizados en pacientes con errores génicos en la función del neutrófilo. Estas funciones críticas y sus trastornos asociados se muestran en la figura 153.2. Los niños que presentan disfunción fagocítica a una temprana edad con infecciones recurrentes en las que suelen intervenir microorganismos inusuales responden mal al tratamiento.

Los defectos primarios de la función fagocítica suponen menos del 20% de las inmunodeficiencias y hay un solapamiento significativo en los signos y síntomas de presentación entre los trastornos fagocíticos y los del linfocito y humorales. Los niños con defectos fagocíticos acuden con infecciones tisulares profundas, neumonía, adenitis u osteomielitis en lugar de infecciones del torrente

sanguíneo (tablas 156.1 y 156.2, y fig. 156.1). Algunas manifestaciones clínicas señalan a los defectos del fagocito en lugar de a otras inmunodeficiencias, pero el diagnóstico correcto se apoya en pruebas de laboratorio muy especializadas.

La **quimiotaxis**, migración directa a las zonas de infección, consta de una serie compleja de acontecimientos (v. cap. 153). Los trastornos

**Tabla 156.1** Infecciones y defectos de los leucocitos: características que pueden observarse en los trastornos del fagocito

INFECCIONES GRAVES		INFECCIONES RECURRENTES		INFECCIONES ESPECÍFICAS		INFECCIONES DE LOCALIZACIÓN INUSUAL	
Tipo de infección	Diagnóstico que debe considerarse	Lugar de infección	Diagnóstico que debe considerarse	Microorganismo	Diagnóstico que debe considerarse	Lugar de infección	Diagnóstico que debe considerarse
Celulitis	Neutropenia, DAL, EGC, SHIE	Cutáneo	Neutropenia, EGC, DAL, SHIE	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Neutropenia, DAL	Cordón umbilical	DAL
Colitis	Neutropenia, EGC	Encías	DAL, trastornos de la motilidad del neutrófilo	<i>Serratia marcescens</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Burkholderia cepacia</i>	EGC	Absceso hepático	EGC
Osteomielitis	EGC, defectos de la vía PMEM	Vía respiratoria superior e inferior	Neutropenia, SHIE, trastornos funcionales del neutrófilo	<i>Aspergillus</i>	Neutropenia, EGC, SHIE	Encías	DAL, trastornos de la motilidad del neutrófilo
		Tubo digestivo	EGC, defectos de la vía PMEM (salmonela)	Micobacterias no tuberculosas, BCG	Defectos de la vía PMEM, IDCG, EGC		
		Ganglios linfáticos	EGC, defectos de la vía PMEM (micobacterias)	<i>Candida</i>	Neutropenia, EGC, MPO		
		Osteomielitis	EGC, PMEM				

BCG, bacilo de Calmette-Guérin; DAL, deficiencia de la adhesión del leucocito; EGC, enfermedad granulomatosa crónica; IDCG, inmunodeficiencia combinada grave; PMEM, predisposición mendeliana a enfermedad por micobacterias; SHIE, síndrome de la hiperimmunoglobulinemia E.

De Leung DYM: *Pediatric allergy: principles and practice*, ed 2, Philadelphia, 2010, Saunders, p. 134.

**Tabla 156.2** Trastornos clínicos de la función del neutrófilo

TRASTORNO	ETIOLOGÍA	FUNCIÓN ALTERADA	CONSECUENCIA CLÍNICA
<b>ALTERACIONES DE LA DESGRANULACIÓN</b>			
Síndrome de Chédiak-Higashi (SCH)	Autosomal recesivo; coalescencia desorganizada de los gránulos lisosómicos; el gen responsable es <i>CHS1/LYST</i> , que codifica una proteína que se cree que regula la fusión de los gránulos	Reducción de quimiotaxis del neutrófilo, desgranulación y actividad bactericida; defecto en almacén de plaquetas; alteración de la función NK, no se dispersan los melanosomas	Neutropenia; infecciones piógenas recurrentes, tendencia a presentar hepatosplenomegalia acentuada como manifestación del síndrome hemofagocítico
Déficit de gránulos específicos	Autosomal recesivo; pérdida funcional de factor de transcripción mielocítico debido a una mutación o por una expresión reducida de <i>Gfi-1</i> o <i>C/EBPε</i> , que regula la formación de gránulos específicos	Alteración de la quimiotaxis y de la actividad bactericida; núcleos bilobulados en los neutrófilos; defensinas, gelatinasa, colagenasa, proteína ligadora de la vitamina B <sub>12</sub> y lactoferrina	Abscesos de asiento profundo recurrentes
<b>ALTERACIONES DE LA ADHESIÓN</b>			
Deficiencia de la adhesión del leucocito 1 (DAL-1)	Autosomal recesivo; falta de glucoproteínas adhesivas de superficie CD11/CD18 (integrinas β <sub>2</sub> ) en las membranas del leucocito que suele deberse a la falta de expresión de ARNm de CD18	Menor unión del C3bi a los neutrófilos y menor adhesión a ICAM-1 e ICAM-2	Neutrofilia; infección bacteriana recurrente asociada a falta de formación de pus
Deficiencia de la adhesión del leucocito 2 (DAL-2)	Autosomal recesivo; pérdida de fucosilación de ligandos para selectinas y otros conjungados con glucol debido a mutaciones del transportador de la GDP-fucosa	Menor adhesión al endotelio activado que expresa ELAM	Neutrofilia; infección bacteriana recurrente sin pus
Deficiencia de la adhesión del leucocito 3 (variante de DAL-1)	Autosomal recesivo; alteración de la función de las integrinas debido a mutaciones de <i>FERMT3</i> que codifica kindrina 3 en las células hematopoyéticas; la kindrina 3 se une a la integrina β y transmite así la activación de la integrina	Alteración de la adhesión del neutrófilo y de la activación de la plaqueta	Neutrofilia, infecciones, tendencia hemorrágica

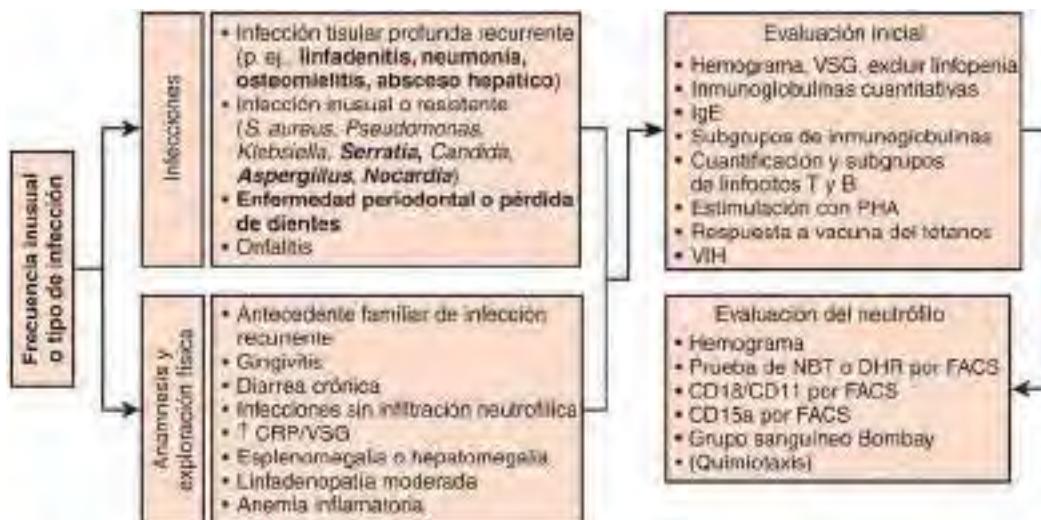
Tabla 156.2

Trastornos clínicos de la función del neutrófilo (cont.)

TRASTORNO	ETIOLOGÍA	FUNCIÓN ALTERADA	CONSECUENCIA CLÍNICA
<b>TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD CELULAR</b>			
Aumento de respuestas tensiles; FMF	Gen autosómico recesivo responsable de la FMF en el cromosoma 16 que codifica una proteína llamada pirina; la pirina regula la caspasa 1 y con ello la secreción de IL-1 $\beta$ ; la pirina mutada puede aumentar la sensibilidad a la endotoxina y la producción de IL-1 $\beta$ y reducir la apoptosis del monocito	Excesiva acumulación de neutrófilos en las zonas inflamadas que puede ser el resultado de una excesiva producción de IL-1 $\beta$	Fiebre recurrente, peritonitis, pleuritis, artritis y amiloidosis
<b>RESPUESTA DE MOVILIDAD REDUCIDA</b>			
Defectos en la generación de señales quimiotácticas	Déficit de IgG; el déficit de C3 y de properdina puede deberse a anomalías genéticas o adquiridas; predomina el déficit de proteína ligadora de manosa en los recién nacidos	Déficit de actividades quimiotáctica y opsónica del suero	Infecciones piógenas recurrentes
Defectos intrínsecos del neutrófilo, p. ej., DAL, SCH, déficit de gránulos específicos, disfunción de actina del neutrófilo, neutrófilos neonatales	En el neutrófilo neonatal hay una menor capacidad de expresar integrinas $\beta_2$ , y hay un deterioro cualitativo de la función de la integrina $\beta_2$	Reducción de la quimiotaxis	Tendencia a las infecciones piógenas
Inhibición directa de movilidad del neutrófilo, p. ej., fármacos	Etanol, glucocorticoides, AMP cíclico	Alteración de la locomoción y la ingestión; alteración de la adherencia	Possible causa de infecciones frecuentes; se observa neutrofilia con aumento de epinefrina debido a liberación de AMP cíclico del endotelio
Inmunocomplejos	Se une a receptores para el Fc en los neutrófilos en pacientes con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y otros estados inflamatorios	Alteración de la quimiotaxis	Infecciones piógenas recurrentes
Síndrome de hipergammaglobulinemia E	Autosomal dominante; el gen responsable es STAT3	Alteración de la quimiotaxis en ocasiones; alteración de la regulación de la producción de citocinas	Infecciones cutáneas y sinopulmonares recurrentes, eczema, candidiasis mucocutánea, eosinofilia, retención de dientes primarios, fracturas ante mínimos traumatismos, escoliosis y cara característica
Síndrome de hipergammaglobulinemia E (AR)	Autosomal recesivo; probablemente más de un gen contribuya a su etiología	Concentraciones altas de IgE, alteración de la activación del linfocito frente a antígenos estafilococicos	Neumonía recurrente sin neumatoceles, septicemia, forúnculos, candidiasis mucocutánea, síntomas neurológicos, eosinofilia
<b>ACTIVIDAD MICROBICIDA</b>			
Enfermedad granulomatosa crónica (EGC)	Ligada al X y autosómica recesiva; no se expresa gp91 $^{phox}$ funcional en la membrana de fagocito en p22 $^{phox}$ (AR). Otras formas AR de EGC se deben a que no se expresa la proteína p47 $^{phox}$ o p67 $^{phox}$	No se activa el estallido respiratorio en el neutrófilo, lo que conduce a que no mueran los microbios productores de catalasa	Infecciones piógenas recurrentes por microorganismos productores de catalasa
Déficit de G6PD	<5% de la actividad normal de G6PD	No se activa la oxidasa dependiente de la NADPH; anemia hemolítica	Infecciones por microorganismos productores de catalasa
Déficit de mieloperoxidasa	Autosomal recesiva; no se procesan los precursores proteínicos modificados debido a una mutación por cambio de aminoácido	Actividad antimicrobiana dependiente de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> no potenciada por la mieloperoxidasa	Ninguna
Déficit de Rac2	Autosomal dominante; inhibición dominante negativa por proteína mutada de las funciones mediadas por Rac2	No se genera O <sub>2</sub> <sup>-</sup> mediado por el receptor de membrana y fallo de quimiotaxis	Neutrofilia, infecciones bacterianas recurrentes
Déficits de glutatión reductasa y glutatión sintetasa	AR; no se elimina H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Formación excesiva de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Mínimos problemas con infecciones piógenas recurrentes

AMP, adenosina monofosfato; AR, autosómica recesiva; C, complemento; CD, grupo de diferenciación; ELAM, molécula de adhesión leucocitaria al endotelio; FMF, fiebre mediterránea familiar; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; GDP, guanosina difosfato; ICAM, molécula de adhesión intercelular; IL-1, interleucina 1; NADPH, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; NK, *natural killer*.

Adaptada de Curnutt JT, Boxer LA: Clinically significant phagocytic cell defects. En Remington JS, Swartz MN, editors: *Current clinical topics in infectious disease*, ed 6, New York, 1985, McGraw-Hill, p. 144.



**Fig. 156.1** Algoritmo para la evaluación clínica de los pacientes con infecciones recurrentes. Se muestran las evaluaciones que pueden realizarse en un laboratorio clínico habitual. El hemograma puede detectar una leucocitosis acentuada en la deficiencia de la adhesión del leucocito (DAL) y pueden visualizarse gránulos gigantes en el frotis en el síndrome de Chédiak-Higashi. Los análisis de quimiotaxis y las demás funciones del neutrófilo requieren laboratorios de investigación muy especializados. CD, grupos de diferenciación; CRP, proteína C reactiva; DHR, dihidrorodamina; FACS, técnica de clasificación de células activadas por fluorescencia; IgE, inmunoglobulina E; NBT, nitroazul de tetrazolio; PHA, fitohemaglutinina; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VSG, velocidad de sedimentación globular. (Adaptada de Dinauer MC, Coates TD: Disorders of neutrophil function. En Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Helsing H, Weitz J, Anastasi J, editors: Hematology: basic principles and practice, ed 6, Philadelphia, 2012, Saunders.)

**Tabla 156.3** Síndromes por deficiencia de la adhesión del leucocito

DEFICIENCIA DE LA ADHESIÓN DEL LEUCOCITO (DAL)	TIPO 1 (DAL-1)	TIPO 2 (DAL-2 O EGC-IIc)	TIPO 3 (DAL-3)	DEFICIENCIA DE SELECTINA E	DEFICIENCIA DE RAC2
OMIM	116920	266265	612840	131210	602049
Patrón de herencia	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Desconocido	Autosómica dominante
Proteína(s) afectada	Cadena común de integrina $\beta_2$ (CD18)	Proteínas fucosiladas (p. ej., sialil Lewis <sup>x</sup> , CD15s)	Kindrina 3	Expresión endotelial de selectina E	Rac2
Función del neutrófilo afectada	Quimiotaxis, adherencia firme	Rodadura, anclaje	Quimiotaxis, adhesión, producción de superóxido	Rodadura, anclaje	Quimiotaxis, producción de superóxido
Separación tardía del cordón umbilical	Sí (solo fenotipo grave)	Sí	Sí	Sí	Sí
Leucocitosis/neutrofilia	Sí	Sí	Sí	No (neutropenia leve)	Sí

CDG-IIc, trastorno congénito de la glucosilación IIc (congenital disorder of glycosylation); OMIM, herencia mendeliana en línea en el hombre (*Online Mendelian Inheritance in Man*).

De Leung DYM: *Pediatric allergy: principles and practice*, ed 2, Philadelphia, 2010, Saunders, p. 139.

de la adhesión o las anomalías de los gránulos pueden tener defectos en la motilidad intermedios o profundos, y la propensión a las infecciones se relaciona con una combinación de estas deficiencias funcionales. Una familia con una disfunción de la actina del neutrófilo de herencia recesiva demostró que un defecto quimiotáctico puro acentuado puede provocar una infección recurrente mortal. Puede detectarse una quimiotaxis defectuosa en el laboratorio en neutrófilos de niños con diferentes trastornos clínicos. Sin embargo, a no ser que la quimiotaxis esté prácticamente anulada, es difícil establecer si las infecciones frecuentes se deben a una alteración quimiotáctica primaria o son complicaciones médicas secundarias del trastorno subyacente. La infección dental por *Capnocytophaga* se asocia a un defecto claro en la motilidad del neutrófilo que se resuelve cuando se elimina la infección.

Los defectos de la motilidad se presentan con infecciones cutáneas y mucosas significativas. También pueden aparecer lesiones nodulares cutáneas dolorosas que de forma característica no contienen neutrófilos. De hecho, la presencia de un verdadero absceso hace menos probable el diagnóstico de un defecto quimiotáctico significativo.

Las pruebas de laboratorio de la quimiotaxis son análisis biológicos y tienen una elevada variabilidad, excepto en las manos más experimentadas.

Los análisis deben hacerse con sangre fresca y les influyen muchos factores relacionados con la propia obtención de la muestra. Es mejor estudiar otras características del trastorno sospechado, como la expresión de marcadores de superficie, para establecer un diagnóstico específico.

### DEFICIENCIA DE LA ADHESIÓN DEL LEUCOCITO

Las deficiencias de la adhesión del leucocito tipos 1 (DAL-1), 2 (DAL-2) y 3 (DAL-3) son enfermedades autosómicas recesivas raras de la función del leucocito. La DAL-1 afecta a 1 de cada 10 millones de personas y se caracteriza por infecciones bacterianas y micóticas recidivantes y respuestas inflamatorias deprimidas a pesar de una notable neutrofilia sanguínea (tabla 156.3). Los neutrófilos tienen defectos significativos en la adhesión, la motilidad y la capacidad de fagocitar bacterias.

### Genética y patogenia

La DAL-1 se debe a mutaciones del gen del cromosoma 21q22.3 que codifica el CD18, la subunidad de 95 kDa de la integrina  $\beta_2$  transmembranaria leucocitaria. Los neutrófilos normales expresan cuatro moléculas de

adhesión heterodímeras: LFA-1 (CD11a/CD18), Mac-1 (CD11b/CD18, también denominada CR3 o receptor de iC3b), p150,95 (CD11c/CD18)  $\alpha_1\beta_2$  (CD11d/CD18). Estas cuatro moléculas de adhesión transmembranarias están compuestas por un  $\alpha_1$  extracelular único codificado por el cromosoma 16 y comparten una subunidad  $\beta_2$  común (CD18) que las une a la membrana y las conecta a la maquinaria de transducción intracelular. Este grupo de integrinas de leucocitos es responsable de la fuerte adherencia de los neutrófilos a la superficie de la célula endotelial, de su salida de la circulación y de su adhesión a microorganismos cubiertos de iC3b, lo que favorece la fagocitosis y la activación particular de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa del fagocito. Algunas mutaciones de CD11/CD18 permiten un bajo nivel de ensamblaje y actividad de las moléculas de integrina, lo que da lugar a una retención de parte de la función de adhesión de integrina del neutrófilo y un fenotipo moderado.

Debido a su incapacidad para adherirse con fuerza a las moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y 2 (ICAM-2) expresadas en las células endoteliales inflamadas (v. cap. 153), los neutrófilos no pueden transmigrar a través de la pared vascular y moverse hasta las zonas de infección. Además, los neutrófilos que llegan a las zonas de inflamación no reconocen a los microorganismos opsonizados por el complemento iC3b, una opsonina estable importante formada a raíz de la escisión de C3b. Por ello, otras funciones del neutrófilo, como la desgranulación y el metabolismo oxidativo, normalmente desencadenadas por la unión a iC3b, están también reducidas o muy alteradas en los neutrófilos de los pacientes con DAL-1, lo que altera la función del neutrófilo y produce un riesgo alto de infecciones bacterianas graves y recidivantes.

La función del monocito también se ve alterada, con mala adhesión al fibrinógeno, una actividad favorecida por el complejo CD11/CD18. En consecuencia, estas células son incapaces de participar de forma eficaz en la cicatrización de la herida.

Los niños con la DAL-2 comparten las manifestaciones clínicas de la DAL-1, pero tienen integrinas CD11/CD18 normales. Las manifestaciones únicas de la DAL-2 son los defectos neurológicos, el dimorfismo facial craneal y la falta de antígenos del grupo sanguíneo ABO (fenotipo **Bombay**). La DAL-2 (también conocida como **trastorno congénito de la glucosilación IIc [CDG-IIc]**) deriva de mutaciones en el gen que codifica un transportador específico de guanosina difosfato (GDP)-L-fucosa del aparato de Golgi. Esta alteración impide la incorporación de la fucosa en diferentes glucoproteínas de la superficie celular, incluida la estructura glucídica sialil Lewis X del neutrófilo que es crucial para la adhesión de baja afinidad durante la rodadura de los neutrófilos al endotelio vascular. Este es un paso inicial importante para la activación mediada por las integrinas, el aplanamiento y la migración transendotelial. Las infecciones en la DAL-2 son menos graves que en la DAL-1.

La DAL-3 se caracteriza por un trastorno hemorrágico similar a la **trombastenia de Glanzmann**, un desprendimiento tardío del cordón umbilical, infecciones cutáneas y de partes blandas similares a las observadas en la DAL-1 y la incapacidad de los leucocitos de adherirse y migrar a través de las integrinas  $\beta_2$  y  $\beta_1$ . Las mutaciones presentes en *KINLDIN3* afectan a la activación de las integrinas.

### Manifestaciones clínicas

Los pacientes con la forma clínica grave de DAL-1 expresan menos del 0,3% de la cantidad normal de moléculas de integrina  $\beta_2$ , mientras que los que poseen el fenotipo moderado pueden expresar el 2-7% de la cantidad normal. Los niños con formas graves de DAL debutan en la lactancia con infecciones bacterianas recidivantes y crónicas en la piel, la boca, el aparato respiratorio, la porción inferior del tracto intestinal y la mucosa genital. Una característica destacada es la leucocitosis neutróflica significativa, a menudo mayor de 25.000/mm<sup>3</sup>. También pueden tener antecedentes de una caída tardía del cordón umbilical, habitualmente asociada con infección del muñón del cordón. La presencia de una onfalitis significativa es una característica importante que distingue a estos pacientes infrecuentes del 10% de lactantes sanos que pueden perder el cordón a las 3 semanas de edad o después. La infección cutánea puede progresar hasta úlceras crónicas grandes con infección polimicrobiana, incluidos los microorganismos anaerobios (fig. 156.2). Las úlceras cicatrizan lentamente, requieren meses de tratamiento antibiótico y, a menudo, necesitan un injerto de cirugía plástica. La gingivitis acentuada puede llevar a una pérdida precoz de los dientes primarios y secundarios (fig. 156.3). Las zonas infectadas tienen de forma característica muy poca infiltración neutróflica.

Los microorganismos patógenos que afectan a los pacientes con DAL-1 son similares a los que afectan a quienes sufren neutropenia grave (v. cap. 157), y son *Staphylococcus aureus* y microorganismos entéricos



**Fig. 156.2** Infección cutánea de un paciente con deficiencia de la adhesión del leucocito del tipo 1. No se forma pus, no se delimitan los restos cutáneos fibróticos y hay una inflamación limitada. Se cultivó *Enterococcus gallinarium* de la herida. (De Rich RR: Clinical immunology principles and practices, ed 4, Philadelphia, 2013, Saunders, p. 273.)



**Fig. 156.3** Enfermedad oral en un paciente con deficiencia de la adhesión del leucocito del tipo 1. La gingivitis y la periodontitis acentuada son características de la DAL-1. (De Rich RR: Clinical immunology principles and practices, ed 4, Philadelphia, 2013, Saunders, p. 273.)

gramnegativos, como *Escherichia coli*. Estos pacientes también tienden a las infecciones oportunistas por hongos, como *Candida* y *Aspergillus*. Pueden faltar los signos típicos de la inflamación, como la tumefacción, el eritema y el calor. No se forma pus y pueden identificarse pocos neutrófilos con el microscopio en muestras de biopsia de tejidos infectados. A pesar de la escasez de neutrófilos dentro del tejido afectado, el recuento de neutrófilos circulantes tras la infección suele superar los 30.000/ $\mu$ l y sobrepasar los 100.000/ $\mu$ l. Durante los intervalos entre infecciones, el recuento de neutrófilos en el área periférica supera en ocasiones los 12.000/ $\mu$ l de forma mantenida. Los genotipos de DAL-1 con solo cantidades moderadas, en lugar de nulas, de integrinas funcionales en la superficie del neutrófilo tienen reducida de forma significativa la gravedad y frecuencia de las infecciones en comparación con los niños que presentan la forma grave, aunque la afectación gingival sigue siendo una característica destacada.

### Pruebas complementarias

El diagnóstico de DAL-1 se establece fácilmente mediante la medida por **citometría de flujo** de CD11b/CD18 superficial en neutrófilos estimulados y no estimulados. La adherencia, la agregación, la quimiotaxis y la fagocitosis mediada por iC3b del neutrófilo y del monocito muestran alteraciones muy llamativas. No obstante, estos análisis no están disponibles en la clínica. Las reacciones de hipersensibilidad tardías son normales y la mayoría de los sujetos sintetizan anticuerpos específicos habitualmente, aunque algunos pacientes tienen respuestas alteradas de anticuerpos dependientes del

linfocito T. El diagnóstico de la DAL-2 se establece mediante la medida por citometría de flujo de sialil Lewis X (CD15) en los neutrófilos. Es importante señalar que los análisis por citometría de flujo no se hacen tanto como los análisis más frecuentes de subgrupos de linfocitos y exigen métodos especializados con el fin de detectar grados de expresión en la superficie, especialmente en los fenotipos más leves.

### Tratamiento

El tratamiento de la DAL-1 depende del fenotipo que se determina por el nivel de expresión de las integrinas CD11/CD18 funcionales. El **trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alógenas** temprano es el tratamiento de elección de la DAL-1 grave (y de la DAL-3). Un paciente fue tratado con éxito con ustekinumab, un inhibidor de las interleucinas 12 y 23. El resto del tratamiento es, en gran medida, de apoyo. Los pacientes pueden mantenerse con trimetoprima/sulfametoazol (TMP/SMX) profiláctico y deben vigilarse estrechamente para identificar pronto las infecciones e iniciar el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro. Es importante determinar de forma específica el microorganismo causal mediante el cultivo o biopsia debido al tratamiento antibiótico prolongado necesario cuando falta la función del neutrófilo.

Algunos pacientes con DAL-2 han respondido a los complementos de fucosa, que indujeron una reducción rápida del recuento de leucocitos circulantes y la aparición de moléculas de sialil Lewis X, junto con una mejoría acentuada de la adherencia del leucocito.

### Pronóstico

La gravedad de las complicaciones infecciosas se relaciona con el grado de deficiencia de la integrina  $\beta_2$ . Los pacientes con una deficiencia grave pueden fallecer en la lactancia, y los que sobreviven a ese periodo son susceptibles de padecer infecciones sistémicas muy graves. Aquellos que padecen una deficiencia moderada tienen infecciones graves infrecuentes y una supervivencia relativamente larga.

## SÍNDROME DE CHÉIAK-HIGASHI

El síndrome de Chéiak-Higashi (SCH) es una enfermedad autosómica recesiva rara caracterizada por un aumento de las infecciones causado por una desgranulación defectuosa de los neutrófilos, diátesis hemorrágica leve, albinismo oculocutáneo parcial, neuropatía periférica progresiva y tendencia a presentar una forma de **linfohistiocitosis hemofagocítica** muy grave (v. cap. 534). El SCH se debe a un defecto fundamental en la morfogenia de los gránulos que da lugar a gránulos grandes en múltiples tejidos. La dilución pigmentaria que afecta al cabello, la piel y fondo del ojo da lugar a una agregación patológica de melanosomas. Los déficits neurológicos se asocian a un fallo de la decusación de los nervios ópticos y auditivos. Los pacientes muestran una mayor proclividad a las infecciones, lo que puede explicarse solo en parte por los defectos en la función del neutrófilo. Los pacientes pueden tener una neutropenia progresiva, así como anomalías en la función citolítica espontánea (NK), relacionada una vez más con la disfunción de los gránulos.

### Genética y patogenia

El gen mutado del SCH, *LYST* (regulador del tráfico lisosómico), se localiza en el cromosoma 1q2-q44. Se cree que la proteína LYST/SCH regula el transporte de vesículas al mediar la interacción entre proteínas y las asociaciones entre proteínas y membrana. La pérdida de función puede llevar a interacciones indiscriminadas con proteínas de la superficie del lisosoma, lo que da lugar a gránulos gigantes por la fusión incontrolada de los lisosomas entre sí.

Casi todas las células de los pacientes con el SCH muestran lisosomas dismórficos y de tamaño excesivo, gránulos de almacenamiento o estructuras vesiculares relacionadas. Los melanosomas tienen un tamaño excesivo y su transporte a los queratinocitos y folículos pilosos se ve alterado, lo que hace que el folículo del pelo esté desprovisto de gránulos pigmentados. Esta anomalía en los melanosomas da la impresión macroscópica de un cabello y una piel más claros de lo esperado respecto del color de los progenitores. La misma alteración de los monocitos conduce a un albinismo ocular parcial asociado con sensibilidad a la luz.

En fases tempranas del desarrollo del neutrófilo, una fusión espontánea de los gránulos primarios gigantes entre sí o con componentes de la membrana citoplasmática da lugar a lisosomas secundarios enormes que tienen un menor contenido de enzimas hidrolíticas, como las proteinasas, las elastasas y la catepsina G. Esta deficiencia de enzimas proteolíticas puede ser responsable de la alteración de la actividad microbicida frente a los microorganismos que presentan los neutrófilos del SCH.

### Manifestaciones clínicas

Los pacientes con SCH tienen la piel clara y el cabello plateado, y con frecuencia se quejan de sensibilidad al sol y fotofobia que se asocia a un nistagmo rotatorio. Otros signos y síntomas varían considerablemente, pero son frecuentes las infecciones y la neuropatía. Las infecciones afectan a la mucosa, la piel y la vía respiratoria. Los niños afectados son susceptibles a las bacterias gramnegativas, grampositivas y los hongos, y *Staphylococcus aureus* es el microorganismo que con mayor frecuencia les afecta. La **neuropatía** puede ser sensitiva o motora, y la ataxia una característica destacada en ocasiones. La neuropatía comienza a menudo en la pubertad o en la adolescencia y se convierte con frecuencia en el problema más prominente.

Los pacientes con SCH tienen un tiempo de hemorragia prolongado con un recuento de plaquetas normal, debido a una agregación plaquetaria alterada asociada con deficiencia en los gránulos densos que contienen adenosina difosfato y serotonina.

La complicación más grave del SCH es la aparición de una fase acelerada caracterizada por pancitopenia, fiebre elevada e infiltración linfohistiocítica del hígado, el bazo y los ganglios linfáticos. El comienzo de la fase acelerada, que puede darse a cualquier edad, se considera ahora una forma génica de **linfohistiocitosis hemofagocítica**. Esto ocurre en el 85% de los pacientes y habitualmente provoca la muerte.

### Pruebas complementarias

El diagnóstico de SCH se establece mediante el hallazgo de inclusiones grandes en todas las células sanguíneas nucleadas. Esta característica se puede ver en cada una de las extensiones de sangre teñidas con Wright, y se acentúan en la tinción con peroxidasa. Debido a su difícil salida de la médula ósea, las células que contienen las inclusiones grandes pueden faltar en las extensiones de sangre periférica, aunque se identifiquen fácilmente en el estudio de la médula ósea. Los pacientes pueden mostrar una neutropenia progresiva y una función plaquetaria, neutrofílica y NK anómala.

### Tratamiento

Las dosis elevadas de ácido ascórbico (200 mg/día en lactantes, 2.000 mg/día en adultos) pueden mejorar el estado clínico de algunos niños en la fase estable. Aunque existe controversia respecto a la eficacia del ácido ascórbico, es razonable administrar este ácido a todos los pacientes dada la inocuidad de la vitamina.

El único tratamiento curativo para evitar la fase acelerada es el **TCMH**. Las células madre normales reconstituyen las funciones hematopoyética e inmunitaria, corren la deficiencia de linfocitos NK y evitan la fase acelerada, pero no pueden corregir ni evitar la neuropatía periférica. Si el paciente está en la fase acelerada con linfohistiocitosis hemofagocítica activa, el TCMH no evita la muerte.

## DÉFICIT DE MIELOPEROXIDASA

El déficit de mieloperoxidasa (MPO) es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo oxidativo y uno de los trastornos hereditarios más comunes de los fagocitos, con una frecuencia de 1 por cada 2.000 sujetos. La MPO es una proteína hemo verde localizada en los liposomas azurófilos de los neutrófilos y los monocitos, y constituye la base del tinte verdoso del pus que se acumula en las zonas de infección.

### Manifestaciones clínicas

El déficit de MPO no suele dar lugar a síntomas. En casos raros, los pacientes presentan candidiasis diseminada, habitualmente junto con diabetes mellitus. Puede producirse deficiencia parcial de MPO adquirida en la leucemia mielogénica aguda y en los síndromes mielodisplásicos.

### Pruebas complementarias

El déficit de MPO en los neutrófilos y monocitos se identifica mediante un análisis histoquímico. La deficiencia acentuada de MPO puede producir un falso resultado positivo en la citometría de flujo con dihidrorrodamina (DHR) para la enfermedad granulomatosa crónica (EGC). Al contrario que la EGC, los eosinófilos en la deficiencia acentuada de MPO reducirán aún la DHR y producirán una reacción normal.

### Tratamiento

No existe ningún tratamiento específico para el déficit de MPO. Debe utilizarse un tratamiento intensivo con antimicóticos en las infecciones por cándidas. El pronóstico suele ser excelente.

**Tabla 156.4** Clasificación de la enfermedad granulomatosa crónica

COMPONENTE AFECTADO	HERENCIA	SUBTIPO*	ESPECTRO DEL FLAVOCITOCRÓMO b	PUNTUACIÓN NBT (% DE POSITIVIDAD)	INCIDENCIA (% DE CASOS)
gp91 <sup>phox</sup>	X	X91 <sup>0</sup>	0	0	60
		X91 <sup>-</sup>	Bajo	80-100 (débil)	5
		X91 <sup>-</sup>	Bajo	5-10	<1
		X91 <sup>+</sup>	0	0	1
p22 <sup>phox</sup>	A	A220	0	0	4
		A22 <sup>+</sup>	N	0	<1
p47 <sup>phox</sup>	A	A470	N	0 <sup>†</sup>	25
p67 <sup>phox</sup>	A	A670	N	0	5
		A67 <sup>+</sup>	N	0	<1
p40 <sup>phox</sup>	A	A40 <sup>-</sup>	N	100	<1

NBT, nitroazul de tetrazolio.

\*En esta nomenclatura, la primera letra representa el modo de herencia (ligado a X [X] o autosómico recesivo [A]), mientras que el número indica el componente *phox* que está genéticamente afectado. Los símbolos del superíndice indican si el nivel de proteína del componente afectado es indetectable (<sup>0</sup>), disminuido (<sup>-</sup>) o normal (<sup>+</sup>), según la medición del análisis de inmunoblot.

<sup>†</sup>Puede ser débilmente positivo.

De Nathan & Oski's hematology and oncology of infancy and childhood, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier, p. 833.

## ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA

La enfermedad granulomatosa crónica se caracteriza por neutrófilos y monocitos capaces de un movimiento quimiotáctico, ingestión y desgranulación normales pero incapaces de matar **microorganismos que expresan catalasa** debido a un defecto en la generación de metabolitos microbicidas del oxígeno. La EGC es una enfermedad rara que afecta a 4-5 por millón de sujetos; se debe a cuatro genes: uno de herencia ligada al cromosoma y tres autosómicos recesivos (tabla 156.4).

### Genética y patogenia

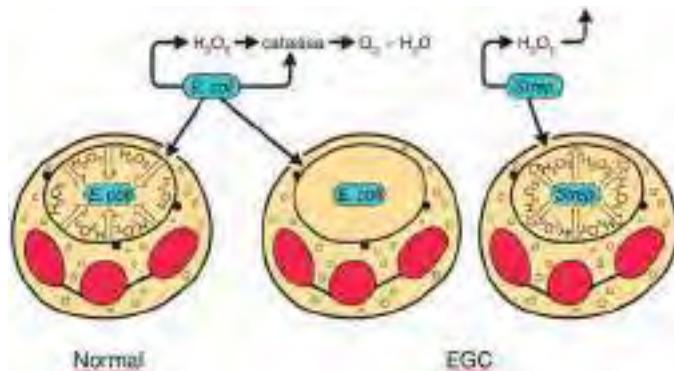
La activación de la oxidasa dependiente de la NADPH del fagocito requiere la estimulación de los neutrófilos y conlleva el ensamblaje de subunidades citoplasmáticas y de membrana (v. fig. 153.3). La activación de la oxidasa se inicia con la fosforilación de una proteína citoplasmática catiónica, p47<sup>phox</sup> (proteína oxidasa del fagocito de 47 kDa). La p47<sup>phox</sup> fosforilada, junto con otros dos componentes citoplasmáticos de la oxidasa, p67<sup>phox</sup> y la guanosina trifosfata Rac2, se transloca a la membrana, donde se combina con los dominios plasmáticos del flavocitocromo de membrana b<sub>558</sub> para formar el complejo oxidasa activa. El flavocitocromo es un heterodímero compuesto de dos péptidos, p22<sup>phox</sup> y gp91<sup>phox</sup>, este último muy glucosilado. La glucoproteína gp91<sup>phox</sup> cataliza el transporte de electrones a través del dominio de unión a la NADPH, de unión a la flavina y de unión al hemo. Los defectos en cualquiera de estos componentes de la NADPH oxidasa pueden conducir a la EGC.

Alrededor del 65% de los pacientes con EGC son varones que heredan la enfermedad debido a la mutación en CYBB, un gen del cromosoma X que codifica gp91<sup>phox</sup>. Alrededor del 35% de los pacientes hereda la EGC de forma autosómica recesiva debido a mutaciones en el gen NCF1 situado en el cromosoma 7, que codifica p47<sup>phox</sup>. Los defectos en los genes que codifican los genes p67<sup>phox</sup> (NCF2 en el cromosoma 1) o p22<sup>phox</sup> (CYBA en el cromosoma 16) se heredan de forma autosómica recesiva y son responsables de alrededor del 5% de los casos de EGC.

Las vacuolas fagocíticas de la EGC carecen de especies reactivas del oxígeno y permanecen ácidas, de manera que las bacterias no mueren ni son digeridas de la forma adecuada (fig. 156.4). Las secciones teñidas con hematoxilina eosina de los tejidos de los pacientes muestran múltiples granulomas que dan a la EGC su nombre descriptivo.

### Manifestaciones clínicas

Aunque la presentación clínica es variable, varias manifestaciones sugieren el diagnóstico de EGC. En cualquier paciente con una neumonía recidivante, linfadenitis, abscesos hepáticos, subcutáneos o de otro tipo, osteomielitis en múltiples localizaciones, antecedentes familiares de infecciones recidivantes o cualquier infección por un microorganismo inusual que exprese la catalasa se requiere evaluar esta enfermedad. Otras manifestaciones clínicas son la colitis o enteritis crónica, la obstrucción en la salida gástrica o ureteral por granulomas o la infección del torrente sanguíneo causada por *Salmonella*, *Burkholderia cepacia* o *Candida*.



**Fig. 156.4** La patogenia de la enfermedad granulomatosa crónica (EGC). Se muestra de forma esquemática la manera en la que el déficit metabólico del neutrófilo de la EGC predispone al anfitrión a la infección. Los neutrófilos normales estimulan al peróxido de hidrógeno en el fagosoma que contiene *Escherichia coli* ingerida. La mieloperoxidasa pasa al fagosoma por desgranulación, como indican los círculos cerrados. En este marco, el peróxido de hidrógeno actúa como un sustrato para la mieloperoxidasa que oxida el haluro ácido a ácido hipocloroso y cloraminas que matan a los microorganismos. La cantidad de peróxido de hidrógeno producida por el neutrófilo normal es suficiente para superar la capacidad de la catalasa, una enzima que cataboliza el peróxido de hidrógeno de muchos microorganismos aeróbicos, como *Staphylococcus aureus*, la mayoría de las bacterias gramnegativas entéricas, *Candida albicans* y *Aspergillus*. Cuando microorganismos como *E. coli* acceden a los neutrófilos de la EGC no se exponen al peróxido de hidrógeno, porque los neutrófilos no lo producen, y el peróxido de hidrógeno generado por los propios microorganismos es destruido por su propia catalasa. Cuando los neutrófilos de la EGC ingieren estreptococos, que carecen de catalasa, los microorganismos generan suficiente peróxido de hidrógeno para obtener el efecto microbicida. Como se ha indicado (*media*), los microbios productores de catalasa como *E. coli* pueden sobrevivir dentro del fagosoma del neutrófilo de la EGC. (Adaptada de Boxer LA: Quantitative abnormalities of granulocytes. En Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al, editors: Williams hematology, ed 6, New York, 2001, McGraw-Hill, p. 845.)

El inicio de los signos y síntomas clínicos suele producirse desde el comienzo de la lactancia, aunque algunos pocos pacientes con subtipos muy infrecuentes de EGC pueden debutar en fases posteriores. La frecuencia y gravedad de las infecciones son muy variables; sin embargo, la incidencia de infección disminuye en la 2.<sup>a</sup> década, coincidiendo con la maduración de los linfocitos y de la inmunidad humorral. El microorganismo patógeno

más frecuente es *S. aureus*, pero puede participar cualquier microorganismo que exprese la catalasa. Otros microorganismos que con frecuencia causan infecciones son *Serratia marcescens*, *B. cepacia*, *Aspergillus*, *Candida albicans*, *Nocardia* y *Salmonella*. También puede haber una mayor predisposición a las micobacterias, incluida la vacuna por el bacilo de Calmette-Guérin. La neumonía, la linfadenitis, la osteomielitis y las infecciones cutáneas son las enfermedades más frecuentes. La bacteriemia o la fungemia pueden darse, pero son mucho menos frecuentes que las infecciones focales y solo suelen ocurrir cuando las infecciones locales se han tratado inadecuadamente durante períodos largos. Los pacientes pueden tener secuelas de una infección crónica, como anemia de la enfermedad crónica, retraso del crecimiento, linfadenopatía, hepatosplenomegalia, dermatitis crónica purulenta, enfermedad pulmonar restrictiva, gingivitis, hidronefrosis, dismotilidad esofágica y estrechamiento de la salida del píloro. Los abscesos perirectales y las infecciones cutáneas recidivantes, incluidos la foliculitis, los granulomas cutáneos y el lupus eritematoso discoide, también indican EGC.

La formación de granulomas y los procesos inflamatorios constituyen una característica de la EGC, y pueden ser los síntomas de presentación que lleven a realizar pruebas de la presencia de EGC si obstruyen la salida del píloro, de la vejiga o el uréter, o las fistulas rectales y la colitis granulomatosa que simula una enfermedad de Crohn. Más del 80% de los pacientes con una EGC tiene pruebas serológicas positivas de enfermedad de Crohn. La fiebre persistente, especialmente con esplenomegalia y citopenia, aconseja realizar una evaluación en busca de un síndrome de activación secundaria del macrófago. Esto se ha visto en la EGC y puede exigir tratamiento con corticoides y la suspensión del tratamiento con interferón γ.

### Pruebas complementarias

El diagnóstico se realiza más a menudo mediante una **citometría de flujo** usando DHR para medir la producción oxidante mediante un aumento de la fluorescencia cuando la oxida el peróxido de oxígeno ( $H_2O_2$ ). La prueba del pigmento nitroazul de tetrazolio se cita con frecuencia en la literatura médica, pero ahora se utiliza pocas veces. El estado de portador ligado al cromosoma X suele diagnosticarse fácilmente en la madre por la fluorescencia DHR mediante una respuesta bimodal a la estimulación. Es importante estudiar a la madre, ya que algunos portadores muy lignizados con menos del 5% de células positivas pueden tener problemas clínicos crónicos también. Lo ideal es realizar un análisis del ADN al primer paciente de una familia para facilitar el diagnóstico prenatal y para realizar el consejo genético.

Se ha descrito a algunos sujetos con una aparente EGC causada por una deficiencia acentuada de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, lo que lleva a una insuficiencia de sustrato NADPH para la oxidasa del fagocito. Los hematíes de estos pacientes también carecen de la enzima, lo que lleva a la hemólisis crónica.

### Tratamiento

El TCMH es la única cura conocida para la EGC, aunque la genoterapia ha tenido un éxito transitorio en algunos pacientes y es objeto de investigación activa. El TCMH en todos los pacientes con EGC es muy recomendable si puede identificarse un hermano o donante no emparentado adecuado. El pronóstico a largo plazo en cuanto a supervivencia tardía en la vida adulta no es bueno incluso en manos de médicos con experiencia en la EGC.

Los pacientes con EGC deben recibir TMP/SMX oral a diario porque reduce el número de infecciones bacterianas. Un estudio controlado con placebo encontró que el **interferón γ**, 50 µg/m<sup>2</sup> tres veces/semana, reducía significativamente el número de hospitalizaciones e infecciones graves, aunque no está claro su mecanismo de acción. El **itraconazol** (200 mg/día en los pacientes de más de 50 kg, y 100 mg/día en los pacientes de menos de 50 kg y de 5 años o menores) administrado de forma profiláctica reduce la frecuencia de infecciones micóticas.

El tratamiento de la infección difiere mucho del de los niños normales. Los pacientes con EGC siempre tienen riesgo de sufrir infecciones bacterianas asintomáticas que pueden generalizarse si no se tratan adecuadamente. Sufren los mismos tipos de infecciones que sufren los niños normales, de modo que puede ser difícil determinar el tratamiento adecuado. La velocidad de sedimentación globular (VSG) puede ser muy útil. Si el niño tiene una infección de asiento profundo, la VSG será normal o se normalizará en pocos días con un tratamiento estándar. Si no es así, se

aconseja un estudio en los tejidos profundos, así como considerar antibióticos empíricos. Deben obtenerse cultivos, pero suelen ser negativos. Como todas las funciones del neutrófilo en la EGC, excepto la actividad lítica, son normales, a menudo hay una reacción inflamatoria exuberante a un número pequeño de microorganismos. Por ello, los hemocultivos y los cultivos directos de muestras de biopsia suelen ser negativos a no ser que haya muchos microorganismos. La mayoría de los abscesos exigen un drenaje quirúrgico encaminado a un objetivo terapéutico y diagnóstico. Es necesario un uso prolongado de los antibióticos incluso en infecciones bacterianas frecuentes. Una simple neumonía puede precisar 6-8 semanas o más de antibióticos parenterales. Las infecciones deben tratarse hasta durante al menos 1 semana después de la normalización de la VSG para evitar recidivas. Las neumonías graves pueden eliminarse completamente, pero pueden precisar meses de antibióticos parenterales. Debido especialmente a que los cultivos frecuentemente no son útiles, se prefiere un método terapéutico de «sensibilidad al antibiótico en función de la respuesta de la VSG». La VSG es a menudo de 40-80 mm/hora o más en la infección grave, y disminuirá a lo largo de 1 semana más o menos después de empezar el tratamiento antibacteriano. Es importante comprobar la VSG a diario o cada 2 días porque esta prueba tiene una variabilidad moderada y los cambios en el tratamiento deben basarse en las tendencias en lugar de en los valores individuales. Si hay una tendencia clara a la disminución en 3-10 días, hay que continuar con los antibacterianos solos. Si este no es el caso, debe añadirse voriconazol parenteral para cubrir *Aspergillus*. Si la VSG no disminuye, hay que intentar otro abordaje antimicrobiano. Esta adición secundarial de antimicrobianos ofrece una cierta visión de la naturaleza de la infección. Si tanto los antibacterianos como los antifúngicos se inicián al mismo tiempo, no se puede saber qué causó una respuesta.

Debido a la rareza de este trastorno es muy importante buscar la ayuda de alguien con una experiencia directa significativa en el tratamiento de varios pacientes con EGC. Se han usado transfusiones de granulocitos, pero su beneficio no está claro. La VSG debe vigilarse de forma periódica en los pacientes con buen aspecto y siempre en los que estén enfermos. Una VSG alta aislada no es suficiente para administrar un tratamiento. No obstante, en presencia de síntomas, debemos buscar la fuente al menos mediante una TC con contraste de los senos, el tórax y el abdomen. Si el paciente está inestable o tiene una fiebre muy alta, hay que considerar *B. cepacia* y hacer un tratamiento empírico que la cubra. Este microorganismo puede producir rápidamente un choque séptico, al contrario que las infecciones lentas habituales que se observan en la EGC. El paciente puede ser tratado con antibióticos hasta que la VSG se normaliza y desaparecen las pruebas radiográficas de infección, si es posible. La incidencia global de infección disminuye en la 2.<sup>a</sup> década de la vida debido a la maduración de otros mecanismos de la inmunidad, pero el mayor riesgo de infección persiste durante toda la vida.

*Los corticoides pueden ser útiles en el tratamiento de los niños con una obstrucción del antró o de la uretra o una colitis granulomatosa grave. Los corticoides también pueden ser útiles en la neumonía para reducir los granulomas pulmonares y favorecer el drenaje. Son recomendables pulsos cortos (4-6 días) de 1-2 mg/kg de prednisona con una reducción rápida para evitar los efectos adversos prolongados y los riesgos de los hongos. Los pulsos pueden repetirse si no se alcanza ningún efecto clínico.*

### Consejo genético

Identificar el subgrupo genético específico del paciente mediante el análisis del ADN es útil sobre todo para el consejo genético y el diagnóstico prenatal. En la EGC ligada al cromosoma X debe estudiarse a todas las mujeres afectadas con DHR para excluir el estado de portador. El diagnóstico por ADN se recomienda encarecidamente en portadores sospechosos con DHR normal que están relacionados con una probanda conocida, porque rara vez las pruebas de DHR son normales en los portadores obligatorios. Es mejor que el consejo lo dé un médico con un conocimiento directo de las manifestaciones clínicas de la EGC.

### Pronóstico

La mortalidad global de la EGC es de aproximadamente 2 muertes al año por cada 100 casos, y la mayor mortalidad se produce en los niños pequeños. La obtención de regímenes de profilaxis eficaces de las infecciones, la vigilancia estrecha en busca de signos de infección y las intervenciones quirúrgicas y médicas intensivas han mejorado el pronóstico.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 157

# Leucopenia

Thomas F. Michniacki y Kelly J. Walkovich

La **leucopenia** se refiere a un número anormalmente bajo de leucocitos en la sangre circulante secundaria a una escasez de linfocitos, granulocitos o ambos. Debido a que hay cambios acentuados en el desarrollo en los valores normales de los recuentos de leucocito durante la infancia (v. cap. 748), los intervalos normales deben considerarse en el contexto de la edad. En los recién nacidos, el recuento medio de leucocitos en el nacimiento es alto, seguido de una rápida reducción a las 12 horas hasta la primera semana de vida. Después, los valores se estabilizan hasta el año de edad, tras lo cual continúa una reducción estable a lo largo de la infancia hasta que se alcanzan los valores del adulto durante la adolescencia. La evaluación de los pacientes con leucopenia comienza con una anamnesis completa, una exploración física y al menos un hemograma completo con recuento diferencial como confirmación. El resto de las evaluaciones dependen de si la leucopenia se presenta con un número reducido de neutrófilos, linfocitos o ambos tipos de células (tabla 157.1). El tratamiento depende de la etiología y de las manifestaciones clínicas de la leucopenia.

### NEUTROPENIA

La **neutropenia** se define como un descenso en el número absoluto de neutrófilos segmentados y cayados circulantes en la sangre periférica. El **recuento absoluto de neutrófilos (RAN)** se determina multiplicando el recuento total de leucocitos por el porcentaje de neutrófilos segmentados y cayados. Los neutrófilos predominan en el nacimiento, pero descienden rápidamente en los primeros días de vida. Durante la lactancia, los neutrófilos constituyen el 20-30% de la población de leucocitos circulantes. Casi se encuentra un número igual de neutrófilos y de linfocitos en la circulación periférica a los 5 años de edad, y el predominio característico del 70% de neutrófilos de los adultos suele alcanzarse durante la pubertad. En los niños mayores de 12 meses, el límite inferior de la normalidad del RAN es de 1.500/ $\mu$ L; en los niños de raza negra mayores de 12 meses el límite inferior de la normalidad es de 1.200/ $\mu$ L. El límite inferior relativamente bajo de normalidad en la raza negra refleja con probabilidad la prevalencia del grupo sanguíneo Duffy negativo ( $Fy^-/-$ ), que está Enriquecido en las poblaciones del cinturón del paludismo de África y se asocia a RAN 200-600/ $\mu$ L menores que los que son Duffy positivos.

La neutropenia puede caracterizarse como **leve** (RAN de 1.000-1.500/ $\mu$ L), **neutropenia moderada** (RAN de 500-1.000/ $\mu$ L) o **neutropenia acentuada** (RAN de menos de 500  $\mu$ L). El RAN menor de 200 también se denomina **agranulocitosis**. Esta estratificación ayuda a predecir el riesgo de infección piógena en los pacientes que tienen neutropenia como resultado de trastornos en la producción medular, porque solo los pacientes con una neutropenia acentuada tienen una tendencia muy aumentada a sufrir infecciones peligrosas para la vida. La neutropenia asociada a la monocitopenia, la

**Tabla 157.1** Abordaje diagnóstico de los pacientes con leucopenia

EVALUACIÓN	DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS ASOCIADOS
<b>EVALUACIÓN INICIAL</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Antecedente de leucopenia aguda o crónica</li> <li>Anamnesis médica general que incluye infecciones y malignidades previas serias, recurrentes o inusuales</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>Exploración física: estomatitis, gingivitis, defectos dentales, verrugas, linfedema, anomalías congénitas</li> <li>Tamaño del bazo</li> <li>Antecedente de exposición a fármacos</li> <li>Hemograma completo con recuento diferencial y de reticulocitos</li> </ul>	Síndromes congénitos (neutropenia congénita grave, neutropenia cíclica, Shwachman-Diamond, Wiskott-Aldrich, anemia de Fanconi, disqueratosis congénita, tesaurosisis del tipo Ib, trastornos del transporte vesicular, haploinsuficiencia GATA2 e inmunodeficiencias primarias)
<b>SI RAN &lt;1.000/<math>\mu</math>L</b> <p><b>Evaluación de neutropenia de comienzo agudo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Repetir hemograma en 3-4 semanas</li> <li>Estudio serológico y cultivos de microorganismos infecciosos</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender fármaco(s) asociado(s) a neutropenia</li> <li>Prueba de anticuerpos antineutrófilicos</li> <li>Medida cuantitativa de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM e IgE), subgrupos de linfocitos</li> </ul>	Hiperesplenismo Neutropenia farmacológica Neutropenia, anemia aplásica, citopenias autoinmunitarias
<b>SI RAN &lt;500/<math>\mu</math>L EN 3 PRUEBAS SEPARADAS</b>	Mielosupresión transitoria (p. ej., vírica) Infección activa o crónica por virus (p. ej., VEB, CMV), bacterias, micobacterias, rickettsias Neutropenia farmacológica Neutropenia autoinmunitaria Neutropenia asociada a trastornos de la función inmunitaria
<b>SI RAL &lt;1.000/<math>\mu</math>L</b>	Neutropenia congénita grave, neutropenia cíclica, síndrome de Shwachman-Diamond, mielocitosis; neutropenia crónica o benigna idiopática; disgenesia reticular Neutropenia benigna crónica o idiopática, algunas neutropenias autoinmunitarias Neutropenia cíclica Síndrome de Shwachman-Diamond Síndrome de Shwachman-Diamond, hipoplasia de cartílago y pelo, anemia de Fanconi
<b>SI RAL &lt;1.000/<math>\mu</math>L EN 3 PRUEBAS SEPARADAS</b>	Leucopenia transitoria (p. ej., vírica)
<b>SI HAY PANCITOPENIA</b>	Infección por el VIH-1, SIDA Trastornos congénitos o adquiridos de la función inmunitaria
<b>Aspirado y biopsia de médula ósea, con estudio citogenético</b>	Sustitución medular por neoplasia maligna, fibrosis, granulomas, células de depósito; anemia aplásica Mielodisplasia, leucemia Deficiencias de vitaminas

CMV, citomegalovirus; RAL, recuento absoluto de linfocitos; RAN, recuento absoluto de neutrófilos; VEB, virus de Epstein-Barr.

linfocitopenia o la hipogammaglobulinemia aumenta el riesgo de infección comparada con la neutropenia aislada. Los pacientes con neutropenia debida a un aumento de la destrucción (p. ej., autoinmunitaria) pueden tolerar RAN muy bajos sin una mayor frecuencia de infección, debido a su capacidad, a menudo robusta, para generar neutrófilos adicionales de su médula en funcionamiento cuando sea necesario.

La **neutropenia aguda** evoluciona en unos pocos días y se debe a menudo al uso de neutrófilos o a su producción reducida. La **neutropenia crónica** dura por definición más de 3 meses y se debe a una producción reducida, una destrucción aumentada o un secuestro esplénico excesivo de neutrófilos. La etiología de la neutropenia puede clasificarse como un trastorno adquirido o lesión extrínseca (tabla 157.2) o, con mucha menor frecuencia, un defecto intrínseco heredado (tabla 157.3).

### Manifestaciones clínicas de la neutropenia

Los sujetos con recuentos de neutrófilos menores de 500/ $\mu\text{l}$  tienen un riesgo importante de sufrir infecciones, sobre todo por flora endógena, así como por microorganismos nosocomiales. Sin embargo, algunos pacientes con neutropenia crónica aislada pueden no sufrir muchas infecciones graves, probablemente debido a que el resto del sistema inmunitario permanece intacto o a que se conserva el reparto de neutrófilos en los tejidos, como en las neutropenias autoinmunitarias. Por el contrario, los niños cuya neutropenia es secundaria a trastornos adquiridos de la producción, como en el tratamiento citotóxico, los fármacos inmunodepresores o la radioterapia, es probable que sufran infecciones bacterianas graves porque muchos brazos del sistema inmunitario están muy afectados y la capacidad de la médula para generar nuevos fagocitos se ve afectada. La neutropenia asociada a una monocitopenia o linfocitopenia adicional se asocia más a infecciones graves que la neutropenia sola. La integridad de la piel y de las mucosas, el

aporte vascular a los tejidos y el estado nutricional también influyen en el riesgo de infección.

La **presentación clínica de la neutropenia profunda** más frecuente abarca la fiebre, la estomatitis aftosa y la gingivitis. Las infecciones frecuentemente asociadas a la neutropenia son la celulitis, la forunculosis, la inflamación perirectal, la colitis, la sinusitis, verrugas y la otitis media, así como infecciones graves como la neumonía, el absceso profundo y la septicemia. Los microorganismos patógenos que con mayor frecuencia producen infecciones en el paciente neutropénico son *Staphylococcus aureus* y las bacterias gramnegativas. La neutropenia aislada no potencia la predisposición del paciente a las infecciones parasitarias ni víricas ni a la meningitis bacteriana, pero aumenta el riesgo de que los patógenos fúngicos causen enfermedades. Los signos y síntomas habituales de la infección local y la inflamación (p. ej., el exudado, la fluctuación, la linfadenopatía regional) pueden estar reducidos sin los neutrófilos debido a la incapacidad para formar pus, pero los pacientes con agranulocitosis aún experimentan fiebre y dolor en las zonas inflamadas.

### Hallazgos de laboratorio

La neutropenia absoluta aislada tiene un número limitado de causas (tablas 157.2 a 157.5). La duración e intensidad de la neutropenia influyen mucho en la extensión del trabajo de laboratorio. A los pacientes con neutropenia crónica desde la lactancia y antecedentes de fiebres recurrentes y gingivitis crónica se les deben realizar recuentos de leucocitos y diferencial tres veces/semana durante 6-8 semanas con el fin de evaluar la periodicidad indicativa de una **neutropenia cíclica**. El aspirado y la biopsia de la médula ósea deben hacerse en ciertos pacientes para evaluar la celularidad y la maduración mielocítica. Hay que realizar otros estudios adicionales como el análisis citogenético y tinciones especiales para detectar la leucemia y otros

**Tabla 157.2** Causas de neutropenia extrínseca a células mielocíticas medulares

CAUSA	FACTORES ETIOLÓGICOS	HALLAZGOS ASOCIADOS
Infección	Virus, bacterias, protozoos, rickettsias, hongos	Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio del microorganismo infeccioso
Farmacológica	Fenotiazinas, sulfamidas, antiepilepticos, penicilinas, aminopirina	Habitualmente ninguno; reacción de hipersensibilidad ocasional (fiebre, linfadenopatía, exantema, hepatitis, nefritis, neumonitis, anemia aplásica) o anticuerpos antineutrófilicos
Neutropenia inmunitaria	Autoinmunitaria, autoinmunitaria	Hiperplasia mielocítica con desviación izquierda en la médula ósea (puede parecer una «parada» en los estadios de metamielocito o cayado)
Secuestro reticuloendotelial	Hiperesplenismo	Anemia, trombocitopenia
Sustitución medular	Mielofibrosis, malignidad (leucemia, linfoma, tumor sólido metastásico, etc.)	Anemia, trombocitopenia, fibrosis medular, células malignas en los sitios de hematopoyesis extramedular
Quimioterapia para el cáncer o radiación	Supresión de producción de células mielocíticas	Anemia, trombocitopenia, hipoplasia de la médula ósea

**Tabla 157.3** Trastornos adquiridos de las células mielocíticas

CAUSA	FACTORES ETIOLÓGICOS	HALLAZGOS ASOCIADOS
Anemia aplásica	Destrucción y eliminación de células madre	Pancitopenia
Deficiencia de vitamina B <sub>12</sub> , cobre o folato	Malnutrición; deficiencia congénita de absorción, transporte y depósito de B <sub>12</sub> ; evitación de vitamina	Anemia megaloblástica, neutrófilos hipersegmentados
Leucemia aguda, leucemia mielógena crónica	Sustitución de médula ósea por células malignas	Pancitopenia, leucocitosis
Mielodisplasia	Maduración displásica de células madre	Hipoplasia de la médula ósea con hipoplasia y precursores eritrocíticos megaloblastoides, trombocitopenia
Prematuridad con peso al nacer <2 kg	Alteración de la regulación de la proliferación mielocítica y menor tamaño de reserva posmitótica	Preeclampsia materna
Neutropenia crónica idiopática	Alteración de la proliferación o maduración mielocítica	Ninguno
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Defecto adquirido de células madre secundario a mutación del gen PIG-A	Pancitopenia, trombosis (trombosis de la vena hepática)

trastornos malignos en los pacientes con sospecha de defectos intrínsecos de los progenitores mielocíticos y en los pacientes con sospecha de neoplasias malignas. La selección de pruebas de laboratorio adicionales viene determinada por la duración e intensidad de la neutropenia y por los hallazgos asociados en la exploración física (tabla 157.1).

### Neutropenia adquirida

#### Neutropenia relacionada con infecciones

Las **infecciones víricas** se acompañan o son seguidas a menudo de neutropenia transitoria, y son la causa más frecuente de neutropenia en la infancia (tabla 157.4). Los virus que producen neutropenia aguda son los de la gripe A y B, los adenovirus, el virus respiratorio sincitial, los enterovirus, el virus del herpes humano 6, el virus del sarampión, el de la rubéola y el de la varicela. El parvovirus B19 y las hepatitis A y B también pueden producir neutropenia, pero se asocian con mayor frecuencia a una aplasia de hemáties pura o a múltiples citopenias, respectivamente. La neutropenia aguda asociada a virus suele producirse durante las primeras 24-48 horas de la enfermedad y suele persistir durante 3-8 días, lo que se corresponde generalmente con el periodo de viremia aguda. La neutropenia se relaciona con la redistribución inducida por el virus de los neutrófilos procedentes de la circulación hacia el grupo marginado. Además, tras la lesión tisular inducida por el virus o por la esplenomegalia puede producirse un secuestro de neutrófilos.

La neutropenia significativa también puede asociarse a infecciones graves por bacterias, protozoos, rickettsias u hongos (tabla 157.4). La **septicemia bacteriana** es una causa particularmente grave de neutropenia, especialmente en lactantes pequeños y niños. Los recién nacidos son especialmente propensos a agotar su reserva medular y a sucumbir con rapidez a la septicemia bacteriana.

La neutropenia crónica acompaña a menudo a la infección por virus de Epstein-Barr, citomegalovirus o VIH y ciertas inmunodeficiencias como la agammaglobulinemia ligada al X, el síndrome de hiper-IgM y el VIH. La neutropenia asociada al SIDA se debe con probabilidad a la combinación de una supresión medular ósea vírica, una destrucción de neutrófilos mediada por anticuerpos y a los efectos de los antirretrovirales u otros fármacos.

#### Neutropenia inducida por fármacos

Los fármacos constituyen una causa frecuente de neutropenia (tabla 157.5). La incidencia de neutropenia inducida por fármacos aumenta de forma marcada con la edad; solo el 10% de los casos se produce en niños y adultos jóvenes. La mayoría de los casos ocurre en adultos mayores de 65 años, reflejo probablemente del uso más frecuente de múltiples medicamentos a esa edad. Casi cualquier fármaco puede producir una neutropenia. Las clases de fármacos más frecuentes son los antibióticos, los fármacos antitiroideos, los antipsicóticos, los antipiréticos y los antirreumáticos. La neutropenia

inducida por fármacos asocia varios mecanismos subyacentes (reacciones inmunitarias, tóxicas, idiosincrásicas, por hipersensibilidad e idiopáticas) que son diferentes de la neutropenia acentuada que se produce de forma predecible tras la administración de fármacos antineoplásicos o radioterapia para el cáncer.

La neutropenia inducida por fármacos debida a mecanismos inmunitarios suele aparecer de forma brusca, se acompaña de fiebre y dura alrededor de 1 semana tras suspender el fármaco. El proceso se debe probablemente a los efectos de fármacos como el propiltiouracilo o la penicilina, que actúan como haptenos estimulando la formación de anticuerpos, o de fármacos como la quinidina, que inducen la formación de inmunocomplejos. Otros fármacos, por ejemplo los fármacos antipsicóticos, como las fenotiazinas, pueden provocar neutropenia cuando se administran en cantidades tóxicas, pero algunos sujetos, como los que tienen una neutropenia anterior, pueden ser sensibles a concentraciones en el límite superior del rango terapéutico. Puede aparecer una neutropenia tardía tras el tratamiento con rituximab. Las reacciones idiosincrásicas, por ejemplo al clorfanfenicol, son impredecibles en cuanto a la dosis o duración de uso. Las reacciones de hipersensibilidad son raras y pueden ser secundarias a metabolitos oxidativos de antiepilepticos aromáticos. La fiebre, la erupción cutánea, la linfadenopatía, la hepatitis, la nefritis, la neumonitis y la anemia aplásica se asocian a menudo a la neutropenia inducida por hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad agudas, como las causadas por difenilhidantoína o fenobarbital, duran solo unos días si el fármaco causal se suspende. La hipersensibilidad crónica puede durar meses o años.

Una vez que se produce la neutropenia, la medida terapéutica más eficaz es la retirada de los fármacos que no son esenciales, en particular los fármacos que se asocian con mayor frecuencia a la neutropenia. Esta se resolverá habitualmente pronto después de la retirada del fármaco causal. Si la neutropenia no mejora con la retirada del fármaco y el paciente está sintomático con infección o estomatitis, hay que considerar la administración subcutánea de factor estimulante de colonias de granulocitos humano recombinante (filgrastim, 5 µg/kg/día). La neutropenia inducida por fármacos puede ser asintomática y notarse solo como un hallazgo accidental o debido a un control periódico de los recuentos de leucocitos durante un tratamiento farmacológico. En los pacientes que están asintomáticos, la continuación del fármaco causal sospechoso depende de los riesgos relativos de neutropenia comparados con los de la suspensión de un fármaco posiblemente esencial. Si se continúa con el fármaco, los recuentos sanguíneos deben vigilarse por si se progresiona a una agranulocitosis.

La neutropenia sigue de forma frecuente y predecible al uso de fármacos anticancerosos o de radioterapia, en especial la radiación dirigida a la pelvis o las vértebras, secundaria a efectos citotóxicos sobre los precursores mielocíticos que se replican con rapidez. Suele reducirse el recuento de leucocitos a los 7-10 días de la administración del fármaco anticanceroso y puede persistir

**Tabla 157.4** Infecciones asociadas a la neutropenia

Víricas	Citomegalovirus, dengue, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis, VIH, gripe, sarampión, parvovirus B19, rubéola, varicela, VHH-6
Bacterianas	<i>Brucella</i> , paratifoidea, tos ferina, tuberculosis (diseminada), tularemia, <i>Shigella</i> , tifoidea; cualquier forma de septicemia
Micóticas	Histoplasmosis (diseminada)
Por protozoos	Malaria, leishmaniosis (kala-azar)
Por rickettsias	<i>Anaplasma</i> (antes <i>Ehrlichia</i> ) <i>phagocytophilum</i> , psittacosis, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, tifus, rickettsiosis variceliforme

**Tabla 157.5** Formas de neutropenia inducida por fármacos

	INMUNITARIAS	TÓXICAS	HIPERSENSIBILIDAD
Fármacos paradigmáticos	Amilopirina, propiltiouracilo, penicilinas	Fenotiazinas, clozapina	Fenitoína, fenobarbital
Tiempo de comienzo	Días a semanas	Semanas a meses	Semanas a meses
Aparición clínica	Aguda, a menudo síntomas explosivos	A menudo asintomática o comienzo lento	Puede asociarse a fiebre, exantema, nefritis, neumonitis o anemia aplásica
Reprovocación	Recidiva rápida con pequeña dosis de prueba	Periodo de latencia; son necesarias dosis altas	Periodo de latencia; son necesarias dosis altas
Hallazgos de laboratorio	Los anticuerpos antineutrófilicos pueden ser positivos; hiperplasia mielocítica en médula ósea	Hipoplásia mielocítica en médula ósea	Hipoplásia mielocítica en médula ósea

1-2 semanas. La neutropenia que acompaña a las neoplasias malignas o que sigue a la quimioterapia anticancerosa se asocia frecuentemente con una reducción de la inmunidad celular y a una alteración de la barrera secundaria a vías venosas centrales y mucositis, lo que predispone a los pacientes a un riesgo mucho mayor de infección (v. cap. 205) que el encontrado en trastornos asociados a la neutropenia aislada. A los pacientes con neutropenia relacionada con la quimioterapia o la radiación y con fiebre se les debe tratar de forma intensiva con antibióticos de espectro amplio.

### Neutropenia relacionada con la nutrición

La mala nutrición puede contribuir a la neutropenia. Una mielopoyesis ineficaz puede dar lugar a una neutropenia causada por una deficiencia adquirida en la dieta de cobre, vitamina B<sub>12</sub> o ácido fólico. Además, la pancitopenia megaloblástica también puede ser el resultado de un uso prolongado de antibióticos como la trimetoprima-sulfametoaxazol, que inhibe el metabolismo del ácido fólico, y del uso de la fenitoína, que puede reducir la absorción de folato en el intestino delgado, o de una resección quirúrgica del intestino delgado. La neutropenia también aparece en la inanición y el marasmo en lactantes, con anorexia nerviosa, y en ocasiones entre pacientes que reciben nutrición parenteral prolongada sin complementos vitamínicos.

### Neutropenia inmunitaria

La neutropenia inmunitaria suele asociarse a la presencia de anticuerpos circulantes contra el neutrófilo, que pueden mediar la destrucción del neutrófilo por medio de una lisis inducida por el complemento o una fagocitosis esplénica de neutrófilos opsonizados, o por una apoptosis acelerada de neutrófilos maduros o de precursores mielocíticos.

La **neutropenia neonatal autoinmunitaria** se produce después de la transferencia transplacentaria de aloanticuerpos maternos dirigidos contra antígenos situados en los neutrófilos del lactante, como la enfermedad hemolítica Rh. La sensibilización prenatal induce anticuerpos IgG maternos contra antígenos del neutrófilo situados en células fetales. La neutropenia es a menudo acentuada y los lactantes pueden acudir en las primeras 2 semanas de vida con infecciones cutáneas o umbilicales, fiebre y neumonía causada por microbios habituales que producen una enfermedad neonatal. A las 7 semanas de edad, el recuento de neutrófilos suele normalizarse, reflejo de la reducción de los anticuerpos maternos en la circulación del lactante. El **tratamiento** consiste en medidas de apoyo y en los antibióticos adecuados para las infecciones clínicas, más el factor estimulante de colonias de granulocitos (FECG) para las infecciones graves sin recuperación de los neutrófilos.

Las madres con enfermedades autoinmunitarias pueden dar a luz a niños con una neutropenia transitoria, conocida como **neutropenia neonatal autoinmunitaria pasiva**. La duración de la neutropenia depende del tiempo necesario para que el lactante elimine el anticuerpo IgG circulante transferido por la madre. Persiste en la mayoría de los casos desde algunas semanas a algunos meses. Los recién nacidos siempre permanecen asintomáticos.

La **neutropenia autoinmunitaria (NAI) de la lactancia** es un trastorno benigno con una incidencia anual de alrededor de 1 por 100.000 niños desde lactantes a los de 10 años. Los pacientes suelen tener una neutropenia acentuada en el momento de la presentación, con un RAN menor de 500/ $\mu$ l, pero el recuento total de leucocitos está generalmente dentro de los límites normales. Puede haber monocitosis o eosinofilia, pero no influye en la baja frecuencia de infecciones. La mediana de edad en el momento de la presentación es de 8-11 meses, con unos límites de 2-54 meses. El diagnóstico es a menudo evidente cuando un hemograma revela accidentalmente una neutropenia en un niño con una infección leve o cuando se obtiene un hemograma completo de rutina en la visita de 12 meses del niño sano. En ocasiones, los niños pueden debutar con infecciones de mayor gravedad, incluidos abscesos, neumonía o septicemia. El diagnóstico puede basarse en la presencia de anticuerpos antineutróflicos en el suero; no obstante, la prueba tiene falsos resultados negativos y falsos resultados positivos frecuentes, de modo que la falta de anticuerpos antineutróficos detectables no excluye el diagnóstico y un resultado positivo no excluye otros trastornos. Por ello, el diagnóstico debe basarse en su evolución clínica benigna y, si se obtiene, en la maduración mielocítica normal o hiperplásica en la médula ósea. Hay un considerable solapamiento entre la NAI de la lactancia y la «neutropenia benigna crónica».

El **tratamiento** no suele ser necesario, porque la enfermedad solo en escasas ocasiones se asocia a una infección grave y suele remitir espontáneamente. Las dosis bajas de FECG pueden ser útiles en las infecciones graves para favorecer la curación de la herida o impedir visitas a urgencias u hospitalizaciones por enfermedades febriles. Los estudios longitudinales realizados en lactantes con NAI muestran una mediana de duración de la

enfermedad de 7 a 30 meses. Los niños afectados no tienen generalmente signos ni riesgo de sufrir otras enfermedades autoinmunitarias.

La **NAI en niños mayores** puede ocurrir en forma de proceso aislado, como una manifestación de otra enfermedad autoinmunitaria o como una complicación secundaria de infecciones, fármacos o neoplasias malignas. En la NAI primaria, los recuentos bajos de neutrófilos circulantes son el único hallazgo hematológico, y faltan otras enfermedades asociadas o factores que produzcan neutropenia. La NAI secundaria asociada a una alteración de la regulación inmunitaria u otros factores se identifica más en niños mayores y es menos probable que remita espontáneamente. La NAI se distingue de otras formas de neutropenia por la demostración de anticuerpos antineutróficos (con los inconvenientes expuestos anteriormente) y la hiperplasia mielocítica en el estudio de la médula ósea. Las dianas más frecuentes de los anticuerpos contra los neutrófilos son los antígenos del neutrófilo humano 1a, 1b y 2.

El tratamiento de la NAI se apoya en el de cualquier trastorno subyacente. Además, el uso juicioso de los antibióticos apropiados para las infecciones bacterianas y la higiene dental regular suelen ser beneficiosos, al igual que la educación de los proveedores de atención familiar y primaria. Las infecciones tienden a ser menos frecuentes en la NAI que en otras causas con un grado correspondiente de neutropenia, probablemente porque el reparto de neutrófilos a los tejidos es mayor que en los otros trastornos debidos a una alteración de su producción. Los antibióticos profilácticos pueden ser útiles para el tratamiento de infecciones recurrentes leves. Para los pacientes con infecciones graves o recurrentes, el FECG generalmente eleva el RAN y evita la infección. Suelen ser eficaces dosis muy bajas (menos de 1-2  $\mu$ g/kg/día), y la administración de dosis estándar puede provocar un dolor óseo intenso por la expansión medular.

### Neutropenia secundaria a la sustitución medular

Diferentes trastornos adquiridos de la médula ósea provocan neutropenia, acompañada habitualmente de anemia y trombocitopenia. Las neoplasias malignas hematológicas, como la leucemia y el linfoma y los tumores sólidos metastásicos, suprimen la mielopoyesis al infiltrar con células tumorales la médula ósea. La neutropenia también puede acompañar a la anemia aplásica, a los trastornos mielodisplásicos o a los síndromes preleucémicos, que se caracterizan por múltiples citopenias periféricas y a menudo macrocitosis. El tratamiento exige el control de la enfermedad subyacente.

### Neutropenia secundaria a secuestro reticuloendotelial

El aumento de tamaño del bazo, secundario a una enfermedad intrínseca esplénica (tesaurismosis), hipertensión portal u otras causas sistémicas de hiperplasia esplénica (inflamación o neoplasia), puede provocar neutropenia. La neutropenia suele ser de leve a moderada, y se acompaña de los grados correspondientes de trombocitopenia y anemia. La reducción de supervivencia del neutrófilo se corresponde con el tamaño del bazo, y la extensión de la neutropenia es inversamente proporcional a los mecanismos compensadores de la médula. La neutropenia puede corregirse habitualmente tratando con éxito la enfermedad subyacente. En algunos casos puede ser necesaria la esplenectomía para normalizar el recuento de neutrófilos, pero esto da lugar a un aumento del riesgo de infecciones por bacterias encapsuladas. Los pacientes sometidos a esplenectomía deben recibir las vacunaciones apropiadas preoperatorias y les puede ser útil la profilaxis antibiótica posterior a la esplenectomía con el fin de ayudar a mitigar el riesgo de septicemia. La esplenectomía debe evitarse en los pacientes con inmunodeficiencia común variable (IDCV), enfermedades linfoproliferativas autoinmunitarias y otros síndromes por inmunodeficiencia debido al mayor riesgo de septicemia.

### Neutropenia hereditaria

Los trastornos intrínsecos de la proliferación o maduración de los precursores mielocíticos son infrecuentes. La **tabla 157.6** presenta una clasificación basada en los mecanismos génicos y moleculares; a continuación se exponen algunos trastornos.

### Trastornos primarios de la granulocitopoyesis

La **neutropenia cíclica** es un trastorno granulopoyético congénito autosómico dominante que ocurre con una incidencia estimada de 0,5-1 casos por millón de habitantes. El trastorno se caracteriza por una oscilación periódica y regular con un RAN entre lo normal y menos de 200  $\mu$ l, que tiene su reflejo en ciclos recíprocos de los monocitos. A la neutropenia cíclica se la denomina a veces *hematopoyesis cíclica*, por los ciclos secundarios de otras células sanguíneas, como las plaquetas y los reticulocitos. El periodo de oscilación medio del ciclo es de 21 días ( $\pm 4$  días). Durante el

**Tabla 157.6** Trastornos intrínsecos de las células precursoras mielocíticas

SÍNDROME	HERENCIA (GEN)	MANIFESTACIONES CLÍNICAS (INCLUIDA NEUTROPENIA ESTÁTICA A NO SER QUE SE SEÑALE LO CONTRARIO)
<b>TRASTORNOS PRIMARIOS DE LA MIELOPOYESIS</b>		
Neutropenia cíclica	AD ( <i>ELANE</i> )	Oscilación periódica (ciclos de 21 días) de RAN
Neutropenia congénita grave	AD (sobre todo <i>ELANE</i> , también <i>GFI</i> y otros) AR ( <i>G6PC3</i> , <i>HAX1</i> ) ( <i>HAX1</i> = síndrome de Kostmann) Ligado al X ( <i>WAS</i> )	Riesgo de SMD/LMA <i>G6PC3</i> : anomalías cardíacas y urogenitales, angiectasias venosas; <i>HAX1</i> : anomalías neurológicas, riesgo de SMD/LMA Variante neutropénica del síndrome de Wiskott-Aldrich
<b>TRASTORNOS DEL PROCESAMIENTO MOLECULAR</b>		
Síndrome de Shwachman-Diamond	Defecto ribosómico: AR ( <i>SBDS</i> , <i>DNAJC21</i> , <i>EFL1</i> , <i>SRP54</i> )	Insuficiencia pancreática, disostosis metafisaria, fracaso medular, SMD/LMA
Disqueratosis congénita	Defectos de la telomerasa: LX ( <i>DKC1</i> ), AD ( <i>TERC</i> ), AR ( <i>TERT</i> )	Distrofia ungueal, leucoplaquia, dientes anómalos y con caries, hiperpigmentación reticulada de la piel, fracaso medular
<b>TRASTORNOS DEL TRÁFICO VESICULAR</b>		
Síndrome de Chédiak-Higashi	AR ( <i>LYST</i> )	Albinismo parcial, gránulos gigantes en células mielocíticas, defecto en reserva de depósito plaquetario, alteración de la función citolítica espontánea, LHH
Síndrome de Griscelli, tipo II	AR ( <i>RAB27a</i> )	Albinismo parcial, alteración de la función citolítica espontánea, deterioro neurológico, LHH
Síndrome de Cohen	AR ( <i>COH1</i> )	Albinismo parcial, retinopatía pigmentaria, retraso del desarrollo, dismorfismo facial
Síndrome de Hermansky-Pudlak, tipo II	AR ( <i>AP3B1</i> )	Neutropenia cíclica, albinismo parcial, LHH
Deficiencia de p14	Probable AR ( <i>MABPIP</i> )	Albinismo parcial, reducción de linfocitos B y T
Defectos de VPS45	AR ( <i>VPS45</i> )	Disfunción del neutrófilo, fibrosis medular, nefromegalía
<b>TRASTORNOS DEL METABOLISMO</b>		
Tesaurismosis, tipo 1b	AR ( <i>G6PT1</i> )	Hepatomegalia, retraso del crecimiento, alteración de la motilidad del neutrófilo
Acidemias metilmalónicas/ propiónicas	AR	Cetoacidosis, accidente cerebrovascular metabólico, conciencia deprimida
Síndrome de Barth	Transportadores de mutasa o cobalamina/ propionil coenzima A carboxilasa LX ( <i>TAZ1</i> )	Neutropenia episódica, miocardiopatía dilatada, aciduria metilglutacónica
Síndrome de Pearson	Mitocondrial (eliminaciones de ADN)	Neutropenia episódica, pancitopenia, defectos del páncreas exocrino, hígado y riñones
<b>NEUTROPENIA EN TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN INMUNITARIA</b>		
Inmunodeficiencia común variable	Familiar, esporádica ( <i>TNFRSF13B</i> )	Hipogammaglobulinemia, otros defectos del sistema inmunitario
Déficit de IgA	Desconocido (desconocido o <i>TNFRSF13B</i> )	Reducción de IgA
Inmunodeficiencia combinada grave	AR, LX (múltiples locus)	Falta de funciones inmunitarias humoral y celular
Síndrome de hiper-IgM	LX ( <i>HIGM1</i> )	Falta de IgG, IgM elevada, citopenia autoinmunitaria
Síndrome WHIM	AD ( <i>CXCR4</i> )	Verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones, mielocatexis
Hipoplásia de cartílago y pelo	AR ( <i>RMRP</i> )	Linfopenia, enanismo con miembros cortos, condrodisplasia metafisaria, cabello escaso y fino
Displasia inmunoósea de Schimke	Probable AR ( <i>SMARCAL1</i> )	Linfopenia, pancitopenia, displasia espondiloepifisaria, retraso del crecimiento, insuficiencia renal
Agammaglobulinemia ligada al X	Tirosina cinasa de Bruton ( <i>BTK</i> )	Agammaglobulinemia, neutropenia en alrededor del 25%

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; LHH, linfohistiocitosis hemofagocítica; LMA, leucemia mielógena aguda; LX, ligado al X; RAN, recuento absoluto de neutrófilos; SMD, síndrome mielodisplásico.

periodo más neutropénico, muchos pacientes desarrollan malestar general, fiebre, úlceras orales y genitales, gingivitis, periodontitis o faringitis y en ocasiones un aumento de los ganglios linfáticos. Pueden aparecer infecciones más graves, como neumonía, mastoiditis y perforación intestinal con peritonitis que conducen en ocasiones a una septicemia muy grave por clostrídios. Antes de disponer de FECG, alrededor del 10% de los pacientes sufría infecciones mortales por clostrídios o gramnegativos. La neutropenia cíclica se debe a una anomalía reguladora que afecta a las primeras células precursoras hematopoyéticas y se asocia casi siempre a mutaciones en el gen de la elastasa del neutrófilo, *ELANE*, que llevan a una apoptosis acelerada debido a un plegado anómalo de las proteínas. Muchos pacientes muestran una remisión de los síntomas con la edad. Los ciclos tienden a ser menos sintomáticos en los pacientes mayores y el cuadro hematológico a menudo comienza a aparecer en la neutropenia crónica idiopática.

La neutropenia cíclica se diagnostica obteniendo hemogramas tres veces/semana durante 6-8 semanas. El requisito de los hemogramas

repetidos es necesario, porque algunas de las mutaciones de la elastasa se solapan con las de aquellos pacientes que tienen una **neutropenia congénita grave**. Demostrar la oscilación o su ausencia en los hemogramas ayuda a identificar a los pacientes con riesgo de progresión al **síndrome mielodisplásico (SMD)/leucemia mielógena aguda (LMA)**, un riesgo que solo se asocia a la neutropenia congénita grave. El diagnóstico puede confirmarse con estudios genéticos que demuestren una mutación en el gen *ELANE*. A los pacientes afectados con valores bajos de neutrófilos menores de 200/ $\mu$ l se les trata con FECG y su ciclo de profunda neutropenia cambia de un periodo de 21 días con al menos 3-5 días de profunda neutropenia a un intervalo de 9-11 días con 1 día de neutropenia menos profunda. La dosis necesaria para mantener las cifras más bajas mayores de 500/ $\mu$ l suele ser de 2-4  $\mu$ g/kg/día administrada a diario o en días alternos.

La **neutropenia congénita grave (NCG)** es un trastorno hematopoyético infrecuente, congénito y con una base génica heterogénea con una incidencia estimada de 1-2 casos por millón de habitantes. El trastorno

se caracteriza por una detención de la maduración mielocítica en la fase de promielocito en la médula ósea, lo que da lugar a un RAN constante menor de 200/ $\mu$ l, y puede ocurrir de forma esporádica o con una herencia autosómica dominante o recesiva. La forma **dominante** suele deberse a mutaciones en el gen *ELANE*, lo que es responsable del 60-80% de los casos de NCG, mientras que la forma **recesiva** se debe a mutaciones en *HAX1* (la forma conocida como **enfermedad de Kostmann**) o de *G6PC3*, (que codifica una isoforma de glucosa-6-fosfatasa específica de la serie mielocítica). Las mutaciones de *HAX1* pueden asociarse a deficiencias neurológicas y las de *G6PC3* a defectos cardíacos, anomalías urogenitales y angiectasias venosas. Además de la neutropenia acentuada, los hemogramas muestran generalmente monocitos e incluso eosinofilia; la inflamación crónica puede provocar una anemia y trombocitopenia secundarias. Los pacientes que padecen NCG experimentan episodios frecuentes de fiebre, infecciones cutáneas (incluida la onfalitis), úlceras orales, gingivitis, neumonía y abscesos perirrectales, que suelen aparecer en los primeros meses de vida. Las infecciones se diseminan a menudo a la sangre, las meninges y el peritoneo, y suelen deberse a *S. aureus*, *Escherichia coli* y especies de *Pseudomonas*. Sin el filgrastim, la mayoría de los pacientes mueren de complicaciones infecciosas en los primeros 1-2 años de edad a pesar de los antibióticos profilácticos.

Más del 95% de los pacientes con NCG responde al tratamiento con filgrastim con un aumento del RAN y un descenso de las infecciones. Las dosis necesarias para alcanzar un RAN mayor de 1.000/ $\mu$ l varían mucho. Se recomienda una dosis inicial de filgrastim de 5  $\mu$ g/kg/día; la dosis debe incrementarse de forma gradual, si es necesario, hasta 100  $\mu$ g/kg/día para conseguir un RAN de 1.000-2.000/ $\mu$ l. El 5% de los pacientes que no responden al filgrastim o que precisan dosis altas (más de 8  $\mu$ g/kg/día) deben considerarse para el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). Junto a las infecciones, los pacientes con NCG tienen riesgo de sufrir un SMD asociado a la monosomía 7 y una LMA. Por ello debe realizarse un seguimiento regular con hemogramas y biopsia medular anual, incluida la cariotipificación y la hibridación *in situ* fluorescente, en todos los pacientes con NCG. Aunque las anomalías citogenéticas clonales pueden remitir espontáneamente, su aparición debe considerarse una fuerte indicación para el TCMH, que tiene muchas más probabilidades de tener éxito antes de la progresión al SMD/LMA.

### Trastornos del procesamiento molecular

El síndrome de Shwachman-Diamond (SSD) es un trastorno autosómico recesivo caracterizado de manera clásica por neutropenia, insuficiencia pancreática y estatura corta con anomalías esqueléticas. El SSD se debe comúnmente a mutaciones proapoptóticas en el gen *SBDS*, que codifica una proteína que interviene en la biogénesis del ribosoma y en el procesamiento del ARN. Los síntomas iniciales suelen ser la esteatorrea y el retraso del crecimiento debido a la malabsorción, que suelen aparecer a los 4 meses de edad, aunque los síntomas digestivos pueden ser sutiles en algunos pacientes y pasar desapercibidos. Los pacientes pueden referir problemas respiratorios, con neumonía y otitis media frecuentes, así como eczema. Casi todos los pacientes con el SSD tienen neutropenia, con un RAN que periódicamente es menor de 1.000/ $\mu$ l. Algunos niños tienen un defecto quimiotáctico o en el número o función de los linfocitos B, T y *natural killer* (NK) que puede contribuir a una mayor propensión a las infecciones piógenas. El diagnóstico del SSD se basa en el fenotipo clínico; alrededor del 90% de los pacientes tiene mutaciones identificadas en el gen *SBDS* con mutaciones adicionales ahora recientemente descubiertas en *DNAJC21*, *EFL1* y *SRP54*. El SSD puede progresar a una hipoplasia medular o a un SMD/LMA; las anomalías citogenéticas, en particular el isocromosoma i(7q) y del(20q), preceden a menudo a la conversión al SMD, de manera que se aconseja vigilar la médula ósea. El tratamiento comprende la restitución de las enzimas pancreáticas más el FECG en los pacientes con neutropenia grave.

La **disqueratosis congénita**, un trastorno de la actividad de la telomerasa, se presenta más a menudo en forma de insuficiencia medular en lugar de neutropenia aislada. El fenotipo clásico también comprende la distrofia ungual, la leucoplaquia, las malformaciones dentales y la hiperpigmentación reticulada de la piel, aunque muchos pacientes, en particular los jóvenes, no exhiben estas manifestaciones clínicas.

### Trastornos del tráfico vesicular

Este grupo infrecuente de **síndromes por inmunodeficiencia primaria** (tabla 157.6) deriva de defectos autosómicos recesivos en la biogénesis o tráfico de los lisosomas y organelas endosómicas relacionadas. Debido a ello, los síndromes comparten características fenotípicas, como los defectos en los melanosomas que contribuyen al albinismo parcial, la función plaquetaria

anómala y defectos inmunitarios que afectan no solo al número de los neutrófilos, sino también a la función de los neutrófilos, los linfocitos B, los linfocitos NK y los linfocitos T citotóxicos. Los síndromes comparten un riesgo elevado de linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) debido a defectos en los linfocitos T y NK.

El **síndrome de Chédiak-Higashi**, conocido por los gránulos citoplasmáticos gigantes característicos en los neutrófilos, los monocitos y los linfocitos, es un trastorno de la función vesicular subcelular causado por mutaciones en el gen *LYST*, con gránulos gigantes resultantes en todas las células portadoras de gránulos. Los pacientes tienen una mayor proclividad a las infecciones, una diálisis hemorrágica leve, una neuropatía periférica progresiva y una predisposición a la LHH grave. El único tratamiento curativo es el TCMH, pero el trasplante no trata todos los aspectos del trastorno.

El **síndrome de Griscelli del tipo II** también tiene neutropenia, albinismo parcial y un riesgo elevado de LHH, pero los granulocitos de la sangre periférica no muestran gránulos gigantes. Los pacientes tienen a menudo hipogammaglobulinemia. El trastorno se debe a mutaciones en *RAB27a*, que codifica una pequeña guanosina trifosfata que regula las vías secretoras de los gránulos. El único tratamiento curativo es el TCMH.

### Trastornos del metabolismo

Las infecciones recidivantes con neutropenia son una característica distintiva de la **glucogenosis del tipo Ib**. Como en la **glucogenosis de Von Gierke** clásica (G1a), el depósito de glucógeno en la G1b produce un aumento de tamaño masivo del hígado y un retraso de crecimiento acentuado. Las mutaciones en el transportador de la glucosa-6-fosfato 1, *G6PT1*, inhiben el transporte de la glucosa en la G1b, lo que altera la motilidad del neutrófilo y aumenta las apoptosis asociadas a la neutropenia y las infecciones bacterianas recidivantes. El **tratamiento** con FECG puede corregir la neutropenia pero no los defectos funcionales subyacentes en el neutrófilo.

### Neutropenia en trastornos de la función inmunitaria

Los trastornos inmunitarios congénitos que tienen una neutropenia acentuada como manifestación clínica son la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX), la IDCV, las inmunodeficiencias combinadas graves, el síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, el síndrome de la hipergammaglobulinemia M, el síndrome WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocitosis), haploinsuficiencia GATA2 y varios síndromes por inmunodeficiencia más infrecuentes (tabla 157.6).

### Trastornos sin clasificar

La **neutropenia benigna crónica** de la infancia constituye un grupo frecuente de trastornos caracterizados por una neutropenia leve a moderada que no lleva a un mayor riesgo de infecciones piógenas. A menudo se comunican remisiones espontáneas, aunque pudieran ser diagnósticos erróneos de NAI de la lactancia, en donde las remisiones se producen con frecuencia en la infancia. La neutropenia benigna crónica puede ser esporádica o hereditaria en una forma dominante o recesiva. Debido al riesgo relativamente bajo de infección grave, los pacientes no suelen precisar ningún tratamiento.

La **neutropenia crónica idiopática** se caracteriza por un inicio de la neutropenia pasados los 2 años de edad sin ninguna causa identificable. Los pacientes con un RAN menor de 500/ $\mu$ l persistente pueden tener infecciones piógenas recidivantes que afectan a la piel, las mucosas, los pulmones o los ganglios linfáticos. El estudio de la médula ósea revela patrones variables de formación mielocítica con una detención que generalmente ocurre entre las formas de mielocito y de cayado. El diagnóstico se solapa con el de la neutropenia crónica o la NAI.

### Tratamiento

El tratamiento de la neutropenia transitoria adquirida y asociada con neoplasias malignas, quimioterapia mielosupresora o quimioterapia inmunosupresora difiere de la neutropenia congénita o crónica. En la primera situación, las infecciones vienen precedidas solo por fiebre y la septicemia es una causa importante de muerte. El reconocimiento y tratamiento precoz de la infección pueden salvar la vida del paciente (v. cap. 205). El tratamiento de la neutropenia grave está dictado por las manifestaciones clínicas. Los pacientes con neutropenia benigna y sin signos de infecciones bacterianas repetidas ni gingivitis clínica no requieren tratamiento específico. Las infecciones superficiales en niños con neutropenia leve o moderada pueden tratarse con los antibióticos orales adecuados. Pero en los pacientes que tienen infecciones invasoras o graves debe iniciarse pronto un tratamiento intravenoso con antibióticos de amplio espectro.

El FECG administrado por vía subcutánea puede ser un tratamiento eficaz de la neutropenia crónica grave, incluidas la NCG, la neutropenia cíclica y la neutropenia idiopática sintomática crónica. El tratamiento provoca un aumento espectacular de los recuentos de neutrófilos, lo que da lugar a una notable atenuación de la infección y la inflamación. Las dosis van de 2-5 µg/kg/día en las neutropenias cíclica, idiopática y autoinmunitaria a 5-100 µg/kg/día en la NCG. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con FECG, pero incluyen una tendencia a la aparición de esplenomegalia moderada, trombocitopenia y, en ocasiones, vasculitis; solo los pacientes con NCG tienen riesgo de sufrir SMD/LMA.

Los pacientes con NCG o SSD que presentan SMD o LMA solo responden al TCMH; la quimioterapia es ineficaz. El TCMH también es el tratamiento de elección de la anemia aplásica o de la LHH familiar.

### LINFOPENIA

La definición de **linfopenia**, así como la de neutropenia, depende de la edad y puede deberse a causas adquiridas o hereditarias. El **recuento absoluto de linfocitos (RAL)** se determina multiplicando el recuento total de leucocitos por el porcentaje del total de linfocitos. En los niños menores de 12 meses, la linfopenia se define por un RAL de menos de 3.000 células/µl. En los niños mayores y en los adultos, un RAL menor de 1.000 células/µl se considera una linfopenia. Aisladamente, la linfopenia leve a moderada suele ser un trastorno benigno. La linfopenia por sí misma no produce síntomas y, a menudo, solo se detecta en la evaluación de otras enfermedades. No obstante, la linfopenia acentuada puede dar lugar a enfermedades muy graves, en particular infecciones víricas, micóticas y parasitarias recurrentes. Las subpoblaciones linfocíticas pueden medirse mediante citometría de flujo con múltiples parámetros, que utiliza un patrón de expresión de antígenos linfocíticos para cuantificar y clasificar a los linfocitos T, B y NK.

### Linfopenia adquirida

La linfopenia aguda suele ser el resultado de una infección o es la forma iatrogénica de medicamentos y tratamientos linfotóxicos (tabla 157.7). Entre las causas microbianas están las infecciones por virus (p. ej., virus respiratorio sincitial, citomegalovirus, gripe, sarampión, hepatitis), por bacterias (p. ej., tuberculosis, fiebre tifoidea, histoplasmosis, brucellosis) y el paludismo. Los mecanismos que subyacen a la linfopenia asociada a las infecciones no se han aclarado completamente, pero probablemente abarcan la redistribución linfocítica y la apoptosis acelerada. Los corticoides son una causa frecuente de linfopenia inducida por fármacos, así como los fármacos inmunodepresores específicos de los linfocitos (p. ej., la globulina antilinfocítica, el alemtuzumab, el rituximab), los antineoplásicos y la radiación. En la mayoría de los casos, las causas infecciosas e iatrogénicas de la linfopenia aguda son reversibles, aunque la recuperación completa de los linfocitos tras la quimioterapia y los fármacos inmunodepresores específicos de los linfocitos puede tardar desde varios meses a años. La linfopenia prolongada (tabla 157.7) puede deberse a una infección recurrente; infecciones persistentes, sobre todo por el VIH; malnutrición; pérdida mecánica de linfocitos por una enteropatía perdedora de proteínas o fugas en el conducto torácico; enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la sarcoidosis, la insuficiencia renal, el linfoma y la anemia aplásica.

**Tabla 157.7** Causas de linfopenia

ADQUIRIDAS	
Enfermedades infecciosas	SIDA, hepatitis, gripe, septicemia, tuberculosis, tifoidea
Iatrogénicas	Corticoides, quimioterapia citotóxica, dosis altas de PUVA, tratamiento inmunodepresor, radiación, drenaje del conducto torácico
Enfermedades sistémicas	Enfermedad de Hodgkin, lupus eritematoso, miastenia grave, enteropatía perdedora de proteínas, insuficiencia renal, sarcoidosis
Otras	Anemia aplásica, deficiencias dietéticas, lesión térmica
HEREDADAS	
Aplasia de células madre linfopoyéticas	Hipoplasia de cartílago y pelo, ataxia-telangiectasia, IDC, timoma, síndrome de Wiskott-Aldrich

IDCG, inmunodeficiencia combinada grave; PUVA, psoraleno y radiación ultravioleta A.

### Linfopenia hereditaria

Las inmunodeficiencias primarias y los síndromes por fracaso medular son las principales causas de linfopenia hereditaria en los niños (tabla 157.7). La inmunodeficiencia primaria puede deberse a un defecto cuantitativo acentuado, como en la ALX y la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), o un defecto cualitativo o progresivo como en el síndrome de Wiskott-Aldrich y la IDC. La ALX se caracteriza por la práctica ausencia de linfocitos B maduros debido a una mutación en *BTK* que da lugar a una tirosina cinasa disfuncional. Las IDCG son un grupo heterogéneo desde el punto de vista genético caracterizado por anomalías en la timopoyesis y la maduración del linfocito T. Se dispone de un cribado de los recién nacidos de las deficiencias graves de los linfocitos T por medio de un análisis de los círculos de escisión del receptor del linfocito T en una gota de sangre seca que permite la identificación y tratamiento rápidos de los lactantes con IDCG y otros trastornos del linfocito T. También pueden apreciarse defectos cuantitativos en los linfocitos en formas seleccionadas de fracaso medular hereditario, como la disgenesia reticular, la NCG secundaria a una mutación de *GFI1* y la disqueratosis congénita.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 158

### Leucocitosis

Thomas F. Michniacki y Kelly J. Walkovich

La **leucocitosis** es una elevación en el recuento total de leucocitos o glóbulos blancos (GB) que es de 2 DE por encima de la media de edad (v. cap. 748). Es causada con mayor frecuencia por un número elevado de neutrófilos (es decir, neutrofilia), aunque se pueden observar aumentos marcados en monocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos. Antes de una evaluación exhaustiva, es importante evaluar las elevaciones espúrias en el recuento de GB causadas por la aglutinación plaquetaria (secundaria a la anticoagulación insuficiente de la muestra o a la presencia de aglutininas dependientes del EDTA), los números elevados de glóbulos rojos (GR) nucleados circulantes y la presencia de crioglobulinas mediante la revisión del frotis periférico.

Las neoplasias malignas, es decir, la leucemia y el linfoma, son una de las preocupaciones principales de los pacientes con leucocitosis. Para la discusión de la elevación de los glóbulos blancos causada por leucocitos inmaduros en leucemias agudas y crónicas, véase el capítulo 522. Los recuentos de GB no malignos que exceden los 50.000/µl se han denominado históricamente como una **reacción leucémica**. A diferencia de la leucemia, las reacciones leucémicas muestran proporciones relativamente pequeñas de células mieloídes inmaduras, que consisten principalmente en formas de bandas, metamielocitos ocasionales y mielocitos, promielocitos y blastos progresivamente más raros. Las reacciones leucémicas son con mayor frecuencia neutrófilas y se asocian frecuentemente con infecciones bacterianas graves, incluyendo shigelosis, salmonelosis y meningococcemia; factores estresantes fisiológicos y ciertos medicamentos.

La presencia de una **desviación izquierda**, definida como tener más de un 5% de neutrófilos inmaduros en la sangre periférica, se correlaciona con el estrés de la médula. Los grados elevados de desplazamiento hacia la izquierda con más precursores de neutrófilos inmaduros son indicativos de infecciones bacterianas graves y pueden ser un signo grave de agotamiento de la reserva de neutrófilos de la médula ósea. La desviación izquierda marcada puede ocasionalmente encontrarse con traumatismos, quemaduras, cirugía, hemólisis aguda o hemorragia.

### NEUTROFILIA

La neutrofilia es un aumento del número total de neutrófilos sanguíneos 2 DE por encima de la media para la edad (v. cap. 748). Los recuentos elevados de neutrófilos representan alteraciones del equilibrio normal existente entre la producción, la migración de los compartimentos medulares a la circulación y la destrucción de los neutrófilos. La neutrofilia puede ser aislada o combinarse con una mayor movilización desde el compartimento de almacenamiento de la médula ósea hacia el **grupo circulante** o desde el **grupo marginal** de la sangre periférica, con una salida alterada de los neutrófilos a los tejidos

o por una expansión del grupo circulante de neutrófilos secundaria a un aumento de la granulopoyesis. Los mielocitos no se liberan a la sangre, sino en circunstancias extremas.

### Neutrofilia adquirida aguda

La neutrofilia es generalmente un hallazgo adquirido y secundario asociado a una inflamación, infección, lesión o un factor estresante físico o emocional agudo ([tabla 158.1](#)). Las infecciones bacterianas, los traumatismos (especialmente con hemorragias) y la cirugía se encuentran entre las causas más comunes en la práctica clínica. La neutrofilia también puede estar asociada con la insolación, las quemaduras, la cetoacidosis diabética, el embarazo o el consumo de cigarrillos.

Los fármacos que se asocian habitualmente con la neutrofilia son epinefrina, corticoides y factores de crecimiento recombinantes, como el factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante humano (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de macrófagos-granulocitos recombinante humano (GM-CSF). La epinefrina provoca la liberación a la circulación de un grupo secuestrado de neutrófilos que en general se marginan a lo largo del endotelio vascular. Los corticoides aceleran la liberación de los neutrófilos y cayados a partir de un gran grupo de almacenamiento dentro de la médula ósea y reducen la migración de los neutrófilos desde la circulación a los tejidos. El G-CSF y el GM-CSF causan neutrofilia aguda y crónica al movilizar las células de las reservas de médula y estimular la producción de neutrófilos.

La neutrofilia aguda en respuesta a la inflamación y las infecciones se produce debido a la liberación de neutrófilos de la piscina de almacenamiento de médula. Los reservorios de neutrófilos de la médula posmitótica son aproximadamente diez veces el tamaño del reservorio de neutrófilos de la sangre, y aproximadamente la mitad de estas células son bandas y neutrófilos segmentados. La exposición de la sangre a sustancias extrañas como la membrana de hemodiálisis activa el sistema del complemento y causa una neutropenia transitoria, seguida de una neutrofilia secundaria a la liberación de neutrófilos de la médula ósea. Los neutrófilos reactivos suelen tener una granulación tóxica y cuerpos de Döhle presentes.

### Neutrofilia adquirida crónica

La neutrofilia adquirida crónica suele asociarse a una estimulación continua de la producción de neutrófilos debido a reacciones inflamatorias

persistentes o infecciones crónicas (p. ej., tuberculosis), vasculitis, estados posteriores a la esplenectomía, enfermedad de Hodgkin, leucemia mieloide crónica, hemorragias crónicas y administración prolongada de corticoides ([v. tabla 158.1](#)). La neutrofilia crónica puede aparecer después de una expansión de la producción celular secundaria a la estimulación de las divisiones celulares dentro del grupo de precursores mitóticos, que consta de promielocitos y mielocitos. Posteriormente, aumenta el tamaño del grupo posmitótico. Estos cambios acrecentan el grupo de reserva medular, que puede liberar neutrófilos a la circulación con rapidez. La producción de neutrófilos aumenta mucho gracias a los factores de crecimiento hematopoyéticos exógenos, como G-CSF, con una respuesta máxima que tiene lugar, al menos, 1 semana después de su administración.

### Neutrofilia de por vida

Las asplenias congénita o adquirida se asocian a una neutrofilia de por vida. Algunos pacientes con trisomía 21 también tienen neutrofilia. Los trastornos genéticos infrecuentes que presentan neutrofilia son los trastornos en la función como la deficiencia de la adhesión del leucocito y la deficiencia de Rac2 ([v. cap. 156](#)) y trastornos sistémicos como la urticaria familiar por frío, los síndromes con fiebre periódica y las enfermedades mieloproliferativas familiares ([v. tabla 158.1](#)). Se ha informado de pacientes poco frecuentes con una neutrofilia hereditaria autosómica dominante.

La evaluación de una neutrofilia persistente requiere una anamnesis cuidadosa, una exploración física y pruebas complementarias para buscar trastornos infecciosos, inflamatorios y neoplásicos. La puntuación de fosfatasa alcalina de los neutrófilos circulantes puede ser útil para diferenciar la leucemia mielógena crónica, donde el valor es siempre cercano a cero, de la neutrofilia reactiva secundaria, en la cual se encuentran cifras normales o elevadas.

## FORMAS ADICIONALES DE LEUCOCITOSIS

### Monocitosis

El recuento absoluto de monocitos sanguíneos varía con la edad, y esto debe considerarse al evaluar una monocitosis. Dada la función de los monocitos en la presentación del antígeno y la secreción de citocinas y como efectores en la ingestión de microorganismos invasores, no es sorprendente que muchos trastornos clínicos provoquen monocitosis ([tabla 158.2](#)). Este trastorno suele ser más frecuente en pacientes que se recuperan de una quimioterapia mielosupresora y anuncia la normalización de recuento de neutrófilos. La monocitosis es, en ocasiones, un signo de infección aguda bacteriana, vírica, protozoaria o por rickettsias y también puede aparecer en algunas formas de neutropenia crónica y tras una esplenectomía. Los trastornos inflamatorios crónicos pueden estimular una monocitosis mantenida, como la preleucemia, la leucemia mielógena crónica y los linfomas.

### Eosinofilia

La **eosinofilia** se define como un recuento absoluto de eosinófilos de más de 1.500 células/ $\mu$ l. La mayoría de las afecciones eosinófilas son reactivas, e incluyen infecciones (especialmente enfermedades parasitarias), tras-

**Tabla 158.1**

Causas de neutrofilia

TIPO	CAUSA	EJEMPLO
Adquirida aguda	Infecciones bacterianas	
	Cirugía Estrés agudo	Quemaduras, cetoacidosis diabética, golpe de calor, rebote tras neutropenia, ejercicio
	Fármacos	Corticoides, epinefrina, factores de crecimiento hematopoyéticos, litio
Adquirida crónica	Inflamación crónica	Enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, vasculitis, tabaco
	Infección persistente Estrés persistente	Tuberculosis Pérdida crónica de sangre, hipoxia, anemia falciforme y otras anemias hemolíticas crónicas
	Fármacos	Corticoides, litio; pocas veces ranitidina, quinidina
	Otras	Tras esplenectomía, tumores, enfermedad de Hodgkin, embarazo, síndrome de Sweet
De por vida	Asplenia congénita Trastornos hereditarios	Urticaria familiar por frío, neutrofilia hereditaria, deficiencias de la adhesión del leucocito, síndromes con fiebre periódica

**Tabla 158.2**

Causas de monocitosis

CAUSA	EJEMPLO
Infecciones	
Infecciones bacterianas	Brucelosis, endocarditis bacteriana subaguda, sífilis, tuberculosis tifoidea
Infecciones no bacterianas	Infecciones micóticas, kala-azar, paludismo, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, tifus
Trastornos hematológicos	Neutropenias congénitas y adquiridas, anemias hemolíticas
Enfermedades malignas	Leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia mielomonocítica juvenil, enfermedad de Hodgkin, linfomas no hodgkinianos, preleucemia
Enfermedades inflamatorias crónicas	Enfermedad inflamatoria intestinal, poliarteritis nudosa, artritis reumatoide, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico
Miscelánea	Cirrosis, reacciones a fármacos, tras esplenectomía, recuperación de supresión medular

tornos del tejido conectivo, enfermedades alérgicas e hiperinflamatorias, trastornos pulmonares y afecciones dermatológicas. El síndrome hiper eosinofílico y la mastocitosis sistémica son otras causas importantes de un elevado recuento de eosinófilos. Sin embargo, la eosinofilia persistente también puede ser un signo de malignidad y aparecer en la leucemia, el linfoma o el carcinoma.

### Basofilia

La **basofilia** se define como un recuento absoluto de basófilos de más de 120 células/ $\mu$ l. La basofilia es un signo inespecífico de una amplia variedad de trastornos y suele tener una importancia diagnóstica limitada. La basofilia se presenta con mayor frecuencia en reacciones de hipersensibilidad y suele acompañar a la leucocitosis de la leucemia mieloide crónica.

### Linfocitosis

La causa más frecuente de linfocitosis es una enfermedad vírica aguda, que forma parte de la respuesta normal de linfocitos T a la infección. En la mononucleosis infecciosa, los linfocitos B están infectados por el virus de Epstein-Barr y los linfocitos T reaccionan a los antígenos víricos presentes en los linfocitos B; esto provoca **linfocitos atípicos**, con su característica morfología vacuolada y grande. Otras infecciones víricas que se asocian habitualmente a la linfocitosis son la producida por los citomegalovirus y la hepatitis vírica. Las infecciones bacterianas crónicas, como la tuberculosis y la brucellosis, pueden provocar una linfocitosis mantenida. La tos ferina se acompaña de linfocitosis acentuada en aproximadamente el 25% de los lactantes infectados antes de los 6 meses de edad. La tirotoxicosis y la enfermedad de Addison son trastornos endocrinos que se asocian a linfocitosis. Una linfocitosis persistente o pronunciada sugiere leucemia linfocítica aguda.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Sección 4

# El sistema del complemento

## Capítulo 159

# Componentes y vías del complemento

Richard B. Johnston, Jr.

El complemento es un sistema exquisitamente equilibrado y de gran influencia que es fundamental para la expresión clínica de la defensa del huésped y la inflamación. El sistema del complemento también tiene la capacidad de realizar funciones que van más allá de la defensa del huésped, como promover la eliminación fagocítica de las células moribundas, los desechos moleculares y las sinapsis débiles o superfluas durante la formación del cerebro. Los componentes y receptores del complemento funcionan dentro de las células individuales y pueden estabilizar la homeostasis intracelular. Sin embargo, la activación del complemento también puede causar daño y se ha implicado en muchas enfermedades.

El sistema de complemento, un componente esencial de la inmunidad innata y adaptativa, puede conceptualizarse ampliamente como las 1) **vías clásica**, de la **lectina** y **alternativa**, que interactúan y dependen entre sí para su actividad completa; el 2) **complejo de ataque de la membrana** (C5b6789), que forma la actividad de cualquiera de las vías; 3) **receptores** de membrana celular que se unen a los componentes de complemento o a sus fragmentos para mediar la actividad del complemento, y 4) una gran serie de **proteínas reguladoras** séricas y de membrana (tabla 159.1 y fig. 159.1). Los componentes circulantes y

**Tabla 159.1**

Constituyentes del sistema del complemento

### COMPONENTES DE SUERO QUE SON EL NÚCLEO DEL SISTEMA DE COMPLEMENTOS

Vía clásica: C1q, C1r, C1s, C4, C2, C3

Vía alternativa: factor B, factor D

Vía de la lectina: Lectina de unión a manosa (MBL), ficolinas 1/2/3, serina proteasas asociadas a MBL (MASP) 1/2/3

Complejo de ataque de membrana: C5, C6, C7, C8, C9

Proteína reguladora, estimuladora: properdina

Proteínas reguladoras, inhibidoras: inhibidor de C1 (C1 INH), proteína de unión C4 (C4-bp), factor H, factor I, vitronectrina, clusterina, carboxipeptidasa N (inactivador de anafilatoxinas)

### PROTEÍNAS REGULADORAS DE LA MEMBRANA

CR1 (CD35), proteína cofactor de membrana (MCP; CD46), factor acelerador de la descomposición (DAF, CD55), CD59 (inhibidor de la lisis reactiva de la membrana)

### RECEPTORES DE MEMBRANA

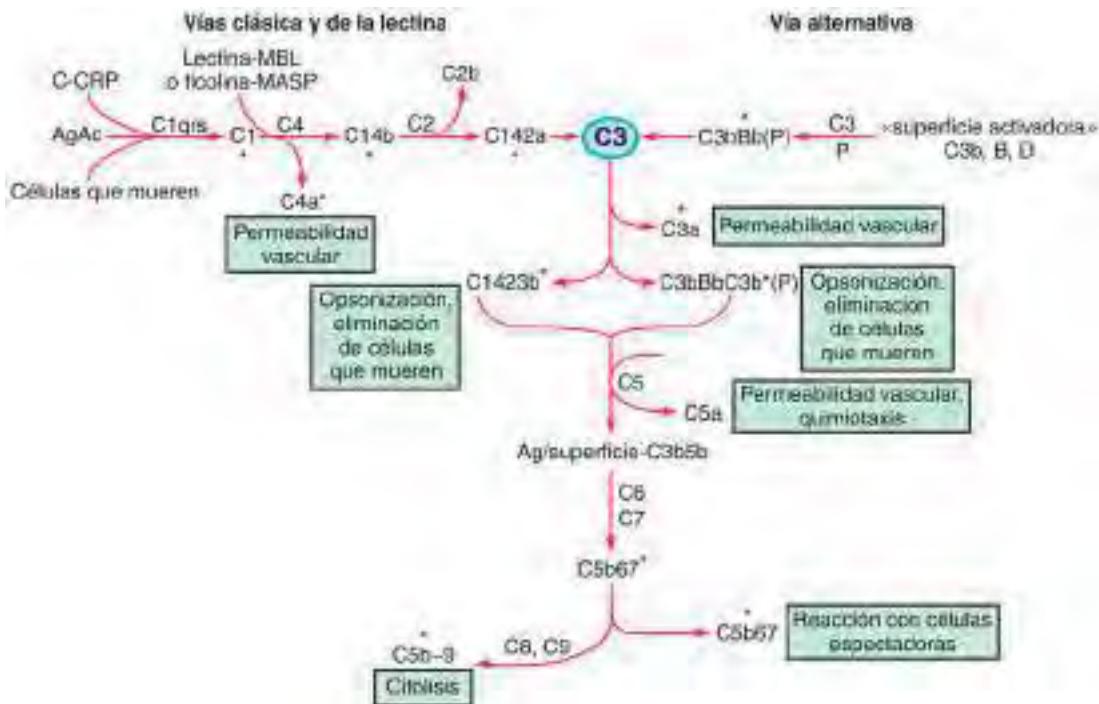
CR1 (CD35), CR2 (CD21), CR3 (CD11b/CD18), CR4 (CD11c/CD18), receptor C3a, receptor C5a, receptores C1q, receptor del complemento de la superfamilia de inmunoglobulinas (CR1g)



**Fig. 159.1** Activación de la cascada del complemento. A la vía clásica la activan principalmente los anticuerpos, mientras que a las vías de la lectina ligadora de manosa y alternativa las activan directamente los microorganismos patógenos. En cada caso, el brazo de la activación conduce a la escisión del C3. (De Leung DYM, editor: Pediatric allergy: principles and practice, ed 2, Philadelphia, 2010, Saunders, p 121.)

reguladores componen juntos aproximadamente el 15% de la fracción de globulinas y el 4% de todas las proteínas del suero. Las concentraciones normales de los componentes del complemento sérico varían con la edad (v. cap. 748); los recién nacidos tienen deficiencias leves o moderadas de todos los componentes.

Después de C1423, la nomenclatura de complemento es lógica y sigue solo unas pocas reglas. Los fragmentos de los componentes que surgen de la escisión de otros componentes que actúan como enzimas se designan con letras minúsculas (a, b, c, d, e); con la excepción de los fragmentos de C2, el fragmento más pequeño que se libera en los líquidos vecinos se designa con la letra minúscula a, y la parte principal de la molécula, unida a otros componentes o a alguna parte del inmunocomplejo, se designa con la letra b, como C3a y C3b. A los componentes de la vía alternativa, B y D, se les asignan letras mayúsculas, como a las proteínas de control I y H, que



**Fig. 159.2** Secuencia de activación de los componentes de las vías clásica y de la lectina del complemento e interacción con la vía alternativa. MBL, lectina de unión a manosa; MASP, serina proteasa asociada a MBL. La activación del C3 es el objetivo esencial. Las actividades funcionales generadas durante la activación están dentro de recuadros. Los múltiples lugares en los que las proteínas reguladoras (*no mostradas*) actúan están indicados con asteriscos, lo que subraya el delicado equilibrio entre la acción y el control en este sistema que es esencial para la defensa del anfitrión aunque capaz de dañar profundamente sus tejidos. Ac, anticuerpo (solo clase IgG o IgM); Ag, antígeno (bacteria, virus, tumor o célula tisular); B, D, I, P, factores B, D, I y properdina; C-CRP, proteína reactiva con glucido-glucido; MBL, lectina de unión a manosa; MASP, serina proteasa asociada a MBL.

inhiben a las dos vías. C3, y principalmente su fragmento principal C3b, es un componente de las vías clásica y alternativa.

El complemento es un sistema de proteínas que interactúan entre sí. Las funciones biológicas del sistema dependen de las interacciones de los componentes individuales, lo que se produce en forma de cascada. La activación de cada componente, excepto el primero, depende de la activación del componente o componentes previos en la secuencia. Las interacciones se producen a lo largo de tres vías (fig. 159.2): la **vía clásica**, en el orden del antígeno-anticuerpo-C142356789; la **vía de la lectina** (ligadora de glucídicos), en el orden glucido-microbiano-lectina (lectina de unión a manosa [MBL] o ficolina)-serina proteasa asociada a MBL-C42356789; y la **vía alternativa**, en el orden activador-C3bBD-C356789. El anticuerpo acelera la activación de la vía alternativa, pero la activación puede tener lugar sobre superficies adecuadas sin anticuerpos. Las vías clásica y alternativa interactúan entre sí a través de su capacidad para activar C3.

La activación de los primeros componentes de complemento (C1423) genera una serie de enzimas activas, C1, C42 y C423, en la superficie de los inmunocomplejos o de la célula subyacente. Estas enzimas escinden y activan el siguiente componente en la secuencia. Por el contrario, la interacción entre C5b, C6, C7, C8 y C9 no es enzimática, y depende de cambios de la configuración molecular.

### VÍAS CLÁSICA Y DE LA LECTINA

La secuencia de la vía clásica comienza con la fijación de C1, por medio de C1q, al Fc, la parte que no se une al antígeno de la molécula de anticuerpo tras la interacción antígeno-anticuerpo. El tricomplejo C1 cambia su configuración y el subcomponente C1s se convierte en una enzima activa, la esterasa C1. Ciertas bacterias, virus ARN y el componente lipídico A de la endotoxina bacteriana pueden activar el C1q directamente y desencadenar la cascada completa.

Como parte de la **respuesta inmunitaria innata**, los anticuerpos «naturales» reactivos y la proteína C reactiva, que reacciona con el glucido C de los microorganismos y las células muertas, pueden sustituir al anticuerpo

específico en la fijación de C1q e iniciar la reacción de toda la secuencia. Otras sustancias endógenas, como los cristales de ácido úrico, los depósitos amiloides, el ADN y componentes de células dañadas, como las ampolas apoptóticas y las membranas mitocondriales, pueden activar el C1q directamente. En este caso, sin embargo, el complejo ligando-C1q interactúa fuertemente con los inhibidores de la proteína de unión C4 y el factor H, permitiendo cierta opsonización y fagocitosis mediada por C3, pero limitando la respuesta inflamatoria completa típicamente desencadenada por los microbios. El C1q sintetizado en el cerebro y la retina se fija en sinapsis superfljas, que luego pueden ser eliminadas a través de los receptores C1q en la microglía, despejando el camino para que nuevas sinapsis pueblen el sistema nervioso en desarrollo.

Hay cuatro moléculas de reconocimiento en la vía de la lectina: la **lectina de unión a manosa (MBL)** y las **ficolinas 1, 2 y 3**. La MBL es el prototipo de la familia de colectinas, unas proteínas que se unen a los carbohidratos (**lectinas**), que según se cree forman parte importante de la inmunidad inespecífica innata; su estructura es homóloga a la de C1q. Estas lectinas, asociadas a **serina proteasas a su vez asociadas a MBL 1, 2 y 3 (MASP 1, 2 y 3)**, pueden unirse a la manosa, el ácido lipoteicoico y otros glucídicos de la superficie de bacterias, hongos, parásitos y virus. Las MASP funcionan entonces como C1s para escindir C4 y C2 y activar la cascada del complemento. El péptido C4a tiene una débil actividad de «anafilotoxina» y reacciona con los mastocitos para liberar los mediadores químicos de la hipersensibilidad inmediata, incluida la histamina. C3a y C5a, liberadas después en la secuencia, son anafilotoxinas más potentes y C5a es también un importante factor quimiotáctico. La fijación de C4b al complejo permite que se adhieran los neutrófilos, macrófagos, linfocitos B, las células dendríticas y los hematíes. La MASP-2 puede activar la coagulación al generar trombina a partir de la protrombina, lo que podría impedir la diseminación microbiana.

La escisión de C3 y la generación de C3b es el siguiente paso de la secuencia. La concentración sérica de C3 es la más alta de cualquier proteína del complemento y su activación constituye el paso más importante en cuanto a su actividad biológica. La escisión de C3 puede conseguirse

mediante la **convertasa de C3** de la vía clásica, el C142 o el C3bBb de la vía alternativa. Una vez fijado C3b a un complejo o una célula muerta o que se está muriendo de la célula del anfitrión, puede unirse a células con receptores para el C3b (receptor 1 del complemento [CR1]), incluidos los linfocitos B, los hematíes y las células fagocíticas (neutrófilos, monocitos y macrófagos). La **fagocitosis** eficiente de la mayoría de los microorganismos, especialmente la producida por los neutrófilos, requiere la unión de C3 al microorganismo. Las infecciones piogénicas graves que normalmente se producen en pacientes con deficiencia de C3 ilustran este punto. La actividad biológica de C3b está controlada mediante su escisión por parte del **factor I** a iC3b, que favorece la fagocitosis al unirse al **receptor de iC3b** (CR3) presente en los fagocitos. La degradación adicional de iC3b por el factor I y proteasas da lugar a C3dg y después a C3d; C3d se une a CR2 en los linfocitos B y sirve así como coestimulador de la activación del linfocito B inducida por el antígeno.

## VÍA ALTERNATIVA

La vía alternativa puede activarse mediante el C3b generado a través de la vía clásica o proteasas de los neutrófilos o del sistema de la coagulación. También puede activarse por una forma de C3 creada por una reacción espontánea y de baja intensidad de C3 sin escindir con una molécula de agua, una «reacción continua y ligera» que se produce constantemente en el plasma. Una vez formado, C3b o el C3 hidrolizado pueden unirse casi a cualquier célula o al **factor B**. Este factor, unido a C3b en el plasma o a una superficie, puede ser escindido a Bb por la proteasa circulante **factor D**. El complejo C3bBb se convierte en una convertasa eficiente de C3, que genera más C3b a través de un asa de amplificación. La **properdina** puede unirse a C3bBb, lo que aumenta la estabilidad de la enzima y la protege de la inactivación por los **factores I y H**, que modulan el asa y la vía.

Ciertas «superficies activadoras» favorecen la activación de la vía alternativa si C3b se fija a ellas, como el ácido teicoico y la endotoxina bacteriana, las células infectadas por virus, los complejos antígeno-inmunoglobulina A y las derivaciones cardiopulmonares y las membranas de diáisis renal. Estas superficies actúan protegiendo a la enzima C3bBb del control ejercido por los factores I y H. La membrana de los hematíes de conejo es una de estas superficies que sirve de base para un análisis de la actividad de la vía alternativa del suero. El ácido siálico en la superficie de los microorganismos o las células evita la formación de una convertasa de C3 de la vía alternativa eficaz favoreciendo la actividad de los factores I y H. En cualquier caso, se puede producir una activación significativa de C3 a través de la vía alternativa, y las actividades biológicas resultantes son cualitativamente las mismas que las conseguidas mediante la activación a través de C142 (v. fig. 159.2).

## COMPLEJO DE ATAQUE DE LA MEMBRANA

La secuencia que lleva a la citólisis comienza con la unión de C5b a la enzima activadora de C5 de la vía clásica, C4b2a3b, o de la vía alternativa, C3bBb3b. El C6 se une al C5b sin que haya escisión y estabiliza el fragmento C5b activado. El complejo C5b6 se disocia entonces de C423 y reacciona con C7. Los complejos C5b67 deben unirse pronto a la membrana progenitora o una célula vecina para no perder su actividad. Después se une C8 y el complejo C5b678 favorece la adición de múltiples moléculas de C9. El polímero C9, de al menos tres a seis moléculas, forma un conducto transmembrana y se produce la lisis.

## MECANISMOS DE CONTROL

Si un mecanismo de control que actúe en múltiples puntos no existiría un sistema de complemento eficaz, y un consumo libre de componentes generaría una lesión grave y potencialmente mortal del huésped. En el primer paso, el **inhibidor de C1** (C1 INH) inhibe la actividad enzimática de C1r y C1s y, de este modo, la escisión de C4 y de C2. El C1 INH también inhibe MAPS-2, los factores XIa y XIIa del sistema de la coagulación y la calicreína del sistema de contacto. El C2 activado tiene una semivida corta, y esta inestabilidad relativa limita la vida eficaz de C42 y de C423. La enzima de la vía alternativa que activa C3, C3bBb, también tiene una semivida corta, que puede prolongarse mediante la unión de la properdina (P) al complejo enzimático. La P también puede unirse directamente a los microbios y promover el ensamblaje de la convertasa del C3 de la vía alternativa.

El suero contiene la enzima carboxipeptidasa N, que escinde la arginina N terminal de C4a, C3a y C5a, lo que limita su actividad biológica. El factor I inactiva C4b y C3b; el factor H acelera la inactivación de C3b por I, y un factor análogo, la proteína de unión a C4 (C4-bp), acelera la escisión de C4b por el factor I. Tres constituyentes proteicos de las membranas celulares, CR1, la proteína cofactor de membrana (MCP) y el factor acelerador de la degradación (DAF), favorecen la rotura de las convertasas C3 y C5 ensambladas en esas membranas. Otra proteína asociada a la membrana celular, CD59, puede unirse a C8 o a C8 y C9 e interferir así con la inserción del complejo de ataque de la membrana (C5b6789). Las proteínas séricas **vitronectina** y **clusterina** pueden inhibir la unión de C5b67 a las membranas celulares, la unión de C8 a C9 en un complejo de ataque de membrana completo o interferir de otra manera con la formación de este complejo. La vitronectina también promueve la captación por el macrófago de neutrófilos que se están muriendo. Los genes de las proteínas reguladoras factor H, C4-bp, MCP, DAF, CR1 y CR2 se agrupan en el cromosoma 1.

## PARTICIPACIÓN EN LA DEFENSA DEL HUÉSPED

La neutralización de virus por anticuerpos puede verse favorecida por C1 y C4, y todavía más por la fijación adicional de C3b a través de las vías clásica o alternativa. Por tanto, el complemento puede ser particularmente importante en las primeras fases de la infección vírica cuando los anticuerpos son limitados. Los anticuerpos y la secuencia completa del complemento también pueden eliminar la capacidad infecciosa de, al menos, algunos virus produciendo «agujeros» del complemento típicos, como se ve mediante microscopía electrónica. La fijación de C1q puede opsonizar (favorecer la fagocitosis) a través de su unión al receptor de fagocitos del C1q.

C4a, C3a y C5a pueden unirse a los mastocitos y así desencadenar la liberación de histamina y otros mediadores, lo que provoca la vasodilatación, la tumefacción y el enrojecimiento de la inflamación. C5a puede aumentar la fagocitosis por el macrófago de partículas opsonizadas con C3b e inducir a que los macrófagos liberen las citocinas factor de necrosis tumoral e interleucina 1. C5a es un factor quimiotáctico importante para los neutrófilos, monocitos y eosinófilos, que pueden fagocitar de forma eficaz los microorganismos opsonizados con C3b o C3b escindido (iC3b). La inactivación adicional de C3b, unido a la célula mediante escisión de C3d y C3dg, elimina su actividad opsonizadora, pero todavía puede unirse a los linfocitos B. La fijación de C3b a una célula diana puede aumentar su lisis por los linfocitos *natural killer* o los macrófagos.

Los inmunocomplejos insolubles pueden solubilizarse si se unen a C3b, aparentemente porque C3b rompe el enrejado ordenado antígeno-anticuerpo. La unión de C3b a un complejo también permite que este se adhiera a receptores de C3 (CR1) situados en los hematíes, que después transportan los complejos a los macrófagos hepáticos y esplénicos para su eliminación. Este fenómeno explica al menos en parte la enfermedad por inmunocomplejos que se encuentra en los pacientes que carecen de C1, C4, C2 o C3.

El sistema del complemento sirve para unir los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. C4b o C3b unido a inmunocomplejos favorece su unión a los macrófagos, células dendríticas y linfocitos B presentadores de antígeno. La unión del antígeno a C3d permite su unión a CR2 en los linfocitos B, lo que reduce mucho la cantidad de antígenos necesarios para desencadenar una respuesta de anticuerpos.

La neutralización de la endotoxina en el laboratorio y la protección de sus efectos mortales en animales experimentales requieren C1 INH y los componentes de acción tardío del complemento, al menos desde C6. Finalmente, la activación de toda la secuencia de complemento puede provocar la lisis de células infectadas por virus, células tumorales y de la mayoría de los tipos de microorganismos. No parece que la actividad bactericida del complemento sea importante para la defensa del huésped, excepto en las infecciones por *Neisseria* en pacientes que carecen de los últimos componentes del complemento (v. cap. 160).

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 160

# Trastornos del sistema del complemento

### 160.1 Evaluación del sistema del complemento

Richard B. Johnston, Jr.

Estudiar la actividad hemolítica total de complemento ( $CH_{50}$ ) constituye una prueba de detección selectiva de la mayoría de las enfermedades frecuentes del sistema del complemento. Un resultado normal en este análisis depende de la capacidad de los 11 componentes de la vía clásica y del complejo de ataque de membrana de interactuar y lisar hematíes de cordero cubiertos de anticuerpos. El objetivo es encontrar la dilución del suero que lise el 50% de las células. En los **déficits congénitos** de C1 a C8, el valor  $CH_{50}$  es 0 o cercano a 0; en el déficit de C9 el valor es aproximadamente la mitad de lo normal. El valor en los déficits adquiridos varía según el tipo y gravedad del trastorno subyacente. Este análisis no detecta déficit de la lectina de unión a manosa (MBL), de los factores D o B de la vía alternativa ni de la properdina (fig. 160.1). Los déficits del factor I o H permiten la persistencia de la convertasa de la vía clásica y alternativa y, por tanto, el consumo de C3, con una reducción del valor de  $CH_{50}$ . Cuando se deja en reposo sangre coagulada o suero o se calienta, la actividad de  $CH_{50}$  comienza a declinar, dando lugar a valores falsamente negativos, pero no de cero. Es importante separar el suero y congelarlo a  $-70^{\circ}\text{C}$  no más de 1 hora después de extraer la sangre.

En el **angioedema hereditario**, la depresión de C4 y C2 durante un ataque reduce significativamente el  $CH_{50}$ . Lo habitual es que el C4 esté bajo y el C3 normal o levemente reducido. Las concentraciones del inhibidor proteínico de C1 serán normales en el 15% de los casos; pero el C1 actúa como una esterasa y el diagnóstico específico puede establecerse demostrando una menor capacidad del suero del paciente de hidrolizar ésteres sintéticos.

Una reducción en la concentración sérica de C4 y C3 indica la activación de la *vía clásica* por inmunocomplejos. Una reducción del C3 y un C4 normal indican una activación de la *vía alternativa*. Esta diferencia es particularmente útil para distinguir la nefritis secundaria al depósito de inmunocomplejos de la causada por NeF (factor nefrítico). En este último trastorno y en el déficit del factor I o H se consume el factor B y la concentración sérica de C3 es baja. La actividad de la vía alternativa puede medirse con un análisis hemolítico relativamente simple y reproducible que depende de la capacidad de los hematíes de conejo de servir como superficie activadora (permisiva) y objetivo para la actividad de la vía alternativa. Este análisis,  $\text{AP}_{50}$ , detecta déficit de properdina, factor D y factor B. Pueden utilizarse métodos inmunoquímicos para cuantificar componentes individuales y productos escindidos de las tres vías, guiados por los resultados de los análisis de cribado hemolíticos.

Debe considerarse la posibilidad de un defecto en la función del complemento en un paciente con angioedema recidivante, enfermedades autoinmunitarias (especialmente el LES), nefritis crónica, síndrome hemolítico urémico o lipodistrofia parcial, o con infecciones piogénicas recidivantes, infecciones gonocócicas o meningocócicas diseminadas, o un segundo episodio de bacteriemia a cualquier edad. A un adolescente o joven previamente sano con una meningitis meningocócica causada por un serotipo infrecuente (no A, B ni C) debe realizársele un estudio de cribado de un componente tardío o de una deficiencia de la vía alternativa con los análisis  $CH_{50}$  y  $\text{AP}_{50}$ .

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

### 160.2 Déficits génicos de los componentes del complemento

Richard B. Johnston, Jr.

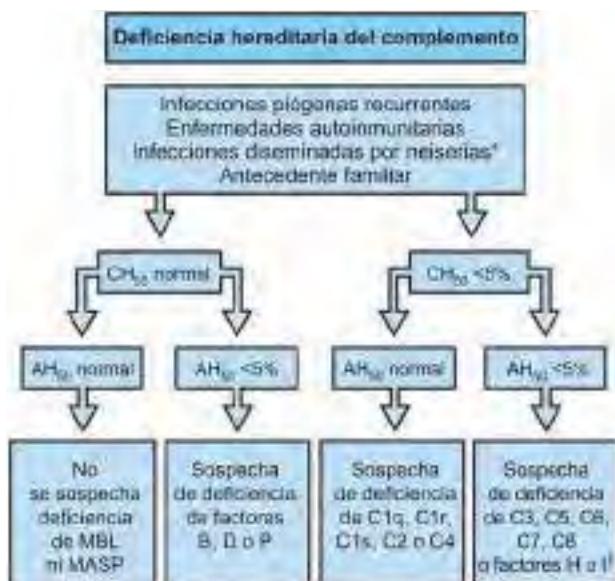
Las deficiencias congénitas de los 11 componentes de las vías de ataque de membrana clásica, del factor D y B y de la properdina de la vía alternativa se describen en la tabla 160.1. Todos los componentes de las vías clásica y alternativa, excepto la properdina y el factor B, se heredan mediante rasgos autosómicos recesivos codominantes. Cada progenitor transmite un gen que codifica la síntesis de la mitad de la concentración sérica del complemento. El déficit se debe a la herencia de un gen nulo de los dos progenitores; los progenitores hemicigóticos suelen tener valores de  $CH_{50}$  en el límite bajo de la normalidad y ninguna consecuencia derivada de la deficiencia parcial. El déficit de properdina se transmite como un rasgo ligado al X. El factor B es un rasgo autosómico recesivo no codominante.

La mayoría de los pacientes con un **déficit de C1q** primario sufre lupus eritematoso sistémico (LES); algunos un síndrome similar al LES sin los datos serológicos típicos de este, erupción cutánea crónica con una vasculitis subyacente o glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP). Algunos niños con déficit de C1q tienen infecciones graves, como septicemias y meningitis. Los sujetos con déficit de **C1rs, C1s, C1r y C1s combinados, C4, C2 o C3** también tienen una incidencia elevada de síndromes autoinmunitarios (v. tabla 160.1), especialmente LES o síndrome de tipo LES en el que no hay una elevación de anticuerpos antinucleares.

El C4 es codificado por los dos genes *C4A* y *C4B*. El **déficit de C4** representa la falta de los dos productos génicos. El déficit completo solo de *C4A*, presente en alrededor del 1% de la población, también predispone al LES, aunque las concentraciones de C4 están solo parcialmente reducidas. Los pacientes con un déficit solo de *C4B* pueden estar predisponentes a las infecciones. Unos pocos pacientes con **déficit de C5, C6, C7 o C8** han tenido LES, pero en este grupo es mucho más frecuente que el problema sean las infecciones meningocócicas recidivantes.

Hay dos posibles razones para la concurrencia de los déficits de los componentes del complemento, especialmente de los déficits de C1, C4, C2 o C3, y de las enfermedades autoinmunitarias y por inmunocomplejos. Primera, el depósito de C3 en los complejos autoinmunitarios facilita su eliminación de la circulación mediante la unión al receptor 1 para el complemento (CR1) situado en los hematíes y el transporte al bazo y al hígado. Segunda, los primeros componentes, en especial C1q y C3, aceleran la eliminación de células necróticas y apoptóticas, que son fuente de autoantígenos.

Los sujetos con **déficit de C2** tienen riesgo de sufrir enfermedades septicémicas graves repetidas, normalmente causadas por neumococos.



**Fig. 160.1** Gráfico de flujo de la evaluación de las deficiencias hereditarias del complemento usando análisis de cribado hemolíticos de las vías clásica ( $CH_{50}$ ) y alternativa ( $AH_{50}$ ). En ambos análisis es necesaria la activación completa de la vía, incluido el complejo de ataque de la membrana para la lisis. MASP, serina proteasa asociada a MBL; MBL, manosa de unión a leptina.\*Gonocócica y meningocócica. <sup>†</sup>Hasta el 30% de las deficiencia de C9 pueden tener una  $CH_{50}$  normal con una  $AH_{50}$  baja. (Adaptada de Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, et al, editores: Clinical immunology: principles and practice, ed 4, Philadelphia, 2012, Saunders, p. 262.)

Tabla 160.1

Defectos del complemento

ENFERMEDAD	DEFECTO GENÉTICO/ SUPUESTA PATOGÉNESIS	HERENCIA	DEFECTO FUNCIONAL	CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS
Déficit C1q	Mutación en C1QA, C1QB y C1QC: componentes de la vía clásica del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica de CH <sub>50</sub> ; activación defectuosa de la vía clásica, bajo aclaramiento de células apoptóticas	LES, infección por organismos encapsulados
Déficit C1r	Mutación en C1R: componente de la vía clásica del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica de CH <sub>50</sub> ; activación defectuosa de la vía clásica	LES, infección por organismos encapsulados
Déficit de C1s	Mutación en C1S: componente de la vía clásica del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica de CH <sub>50</sub> ; activación defectuosa de la vía clásica	LES, infección por organismos encapsulados
Déficit de C4	Mutación en C4A, C4B: componentes de la vía clásica del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica de CH <sub>50</sub> ; activación defectuosa de la vía clásica, respuesta inmune humoral frente a antígenos carbohidratados defectuosa en algunos pacientes	LES, infección por organismos encapsulados
Déficit de C2	Mutación en C2: componente de la vía clásica del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica de CH <sub>50</sub> ; activación defectuosa de la vía clásica	LES, infección por organismos encapsulados, ateroesclerosis
Déficit de C3	Mutación en C3: componente central del complemento	AR, ganancia de función AD	Ausencia de actividad hemolítica de CH <sub>50</sub> y de AH <sub>50</sub> ; defectos en la opsonización, defectos en la respuesta inmune humoral	Infecciones, glomerulonefritis, SHUa con mutación con ganancia de función
Déficit de C5	Mutación en C5: componente terminal del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica CH <sub>50</sub> y AH <sub>50</sub> ; actividad bactericida defectuosa	Infección por <i>Neisseria</i>
Déficit de C6	Mutación en C6: componente terminal del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica CH <sub>50</sub> y AH <sub>50</sub> ; actividad bactericida defectuosa	Infección por <i>Neisseria</i>
Déficit de C7	Mutación en C7: componente terminal del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica CH <sub>50</sub> y AH <sub>50</sub> ; actividad bactericida defectuosa	Infección por <i>Neisseria</i>
Déficit C8 α-γ	Mutación en C8A, C8G: componentes terminales del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica CH <sub>50</sub> y AH <sub>50</sub> ; actividad bactericida defectuosa	Infección por <i>Neisseria</i>
Déficit de C8b	Mutación en C8B: componente terminal del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica CH <sub>50</sub> y AH <sub>50</sub> ; actividad bactericida defectuosa	Infección por <i>Neisseria</i>
Déficit de C9	Mutación en C9: componente terminal del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica CH <sub>50</sub> y AH <sub>50</sub> ; actividad bactericida defectuosa	Susceptibilidad baja a infecciones por <i>Neisseria</i>
Déficit del inhibidor C1	Mutación en C1NH: regulador de las quininas y de la activación del complemento	AD	Activación espontánea del complemento con consumo de C4/C2; activación espontánea del sistema de contacto con la generación de bradicinina a partir del quininógeno de alto peso molecular	Angioedema hereditario
Factor B	Mutación de CFB: activación de la vía alternativa	AD	Mutación con ganancia de función con aumento espontaneo de AH <sub>50</sub>	SHUa
Déficit del factor D	Mutación en CFD: regulación de la vía alternativa del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica AH <sub>50</sub>	Infección por <i>Neisseria</i>
Déficit de properdina	Mutación de CFP: regulación de la vía alternativa del complemento	LX	Ausencia de actividad hemolítica AH <sub>50</sub>	Infección por <i>Neisseria</i>
Déficit de factor I	Mutación de CFI: regulación de la vía alternativa del complemento	AR	Activación espontánea de la vía alternativa del complemento con consumo de C3	Infecciones, infección por <i>Neisseria</i> , SHUa, preeclampsia, glomerulonefritis membranoproliferativa
Déficit de factor H	Mutación en CFH: regulación de la vía alternativa del complemento	AR	Activación espontánea de la vía alternativa del complemento con consumo de C3	Infecciones, infección por <i>Neisseria</i> , SHUa, preeclampsia, glomerulonefritis membranoproliferativa
Déficit de MASP-1	Mutación en MASP1: corta C2 y activa MASP-2	AR	Activación deficiente de la vía de activación por leptina, migración celular	Infecciones, síndrome 3MC

3MC, síndrome Carnevale, Mingarelli, Malpuech y Michels; AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; LES, lupus eritematoso sistémico; SHUa, síndrome hemolítico urémico atípico; XL, ligado a X.

De Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al, editors: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis*, Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 41.11, p. 765.

No obstante, la mayoría no ha tenido una mayor propensión a otras infecciones, probablemente por la función protectora de la vía alternativa y especialmente si se refuerza con la vacunación neumocócica y contra *Haemophilus influenzae*. Los genes de C2, el factor B y C4 se sitúan cercanos entre sí en el cromosoma 6, y puede producirse una depresión parcial de la concentración del factor B junto con una deficiencia de C2. Las personas que presentan deficiencia de ambas proteínas pueden hallarse especialmente en riesgo. El 1% de los europeos caucásicos portan un gen nulo para C2.

Debido a que C3 puede ser activado por C142 o por la vía alternativa, se puede compensar, al menos en parte, un defecto en la función de cualquiera de las vías. Pero sin C3, la opsonización de las bacterias es ineficaz y no se genera el fragmento quimiotáctico de C5 (C5a). Algunos microorganismos deben opsonizarse bien para ser eliminados, y el **déficit génico de C3** se ha asociado con infecciones piógenas recidivantes y graves causadas por neumocos, *H. influenzae* y meningococos.

Según se ha publicado, más de la mitad de los sujetos que tienen **déficit congénito de C5, C6, C7 o C8** han sufrido meningitis meningocócicas o infecciones gonocócicas extragenitales. El **déficit de C9** se observa, sobre todo, en sujetos de origen japonés o coreano. Los individuos con déficit de C9 conservan valores de CH<sub>50</sub> de alrededor de un tercio de lo normal; algunos de estos pacientes tienen también enfermedades por *Neisseria*. En estudios de pacientes de 10 años o mayores con enfermedades meningocócicas sistémicas, el 3-15% presentaba un déficit génico de C5, C6, C7, C8, C9 o properdina. Entre los pacientes con infecciones debidas a serogrupos infrecuentes de *Neisseria meningitidis* (X, Y, Z, W135, 29E o no agrupable; pero no A, B ni C), el 33-45% tiene una deficiencia subyacente del complemento. No está claro por qué las personas con una deficiencia de uno de los últimos componentes del complemento tienen una particular predisposición a las infecciones por *Neisseria*. Puede ser que la bacteriolisis sérica sea especialmente importante en la defensa frente a este microorganismo. Muchos pacientes con este tipo de déficit no presentan enfermedades importantes.

En algunos sujetos se ha identificado un **déficit del factor D o factor B** de la vía alternativa, todos con infecciones recidivantes debidas a menudo a *Neisseria* o neumoco. La actividad hemolítica del complemento y las concentraciones de C3 en el suero eran normales, pero la de la vía alternativa estaba muy reducida o era nula. El déficit completo del factor B no se ha descrito.

Las mutaciones en el gen estructural que codifica MBL o el polimorfismo de la región promotora del gen dan lugar a una variación interindividual acentuada en la concentración de MBL circulante. Más del 90% de los sujetos con **déficit de MBL** no expresa ninguna predisposición a las infecciones. Aquellos con valor muy bajo de MBL tienen una predisposición a las infecciones respiratorias recidivantes en la lactancia y a infecciones piógenas y micóticas graves si hay algún otro defecto subyacente en la defensa del anfitrión. Se ha informado de **déficit** de la serina proteasa asociada a MBL (**MASP**) 2 con síntomas similares al LES y neumonía neumocócica recidivante. El **déficit homocigótico de ficolina** 3 se ha asociado a neumonías repetidas desde el principio de la infancia, a abscesos cerebrales y a bronquiectasias.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

### 160.3 Déficits de las proteínas de control del complemento plasmáticas, membranarias o serosas

Richard B. Johnston, Jr.

Se han descrito cinco déficits congénitos de las cinco proteínas plasmáticas que controlan el complemento (v. tabla 160.1). El **déficit del factor I** se comunicó originalmente como un déficit de C3 debido a su catabolismo excesivo. El primer paciente descrito había sufrido una serie de infecciones piógenas graves similares a las asociadas a la agammaglobulinemia o el déficit congénito de C3. El factor I es un regulador esencial de las dos vías. Su deficiencia permite la existencia prolongada de C3b formando parte de la convertasa del C3 de la vía alternativa, C3bBb. Esto da lugar a una activación constante de la vía alternativa y a la escisión de más C3 a C3b de forma circular. La infusión intravenosa de plasma o factor I purificado indujo en el laboratorio

un aumento rápido de la concentración sérica de C3 en el paciente y a una normalización de las funciones dependientes, *in vitro*, de C3, como la opsonización.

Los efectos del **déficit de factor H** son similares a los del déficit del factor I, porque el factor H también ayuda a desmantelar la convertasa del C3 de la vía alternativa. Un acontecimiento iniciador como una infección inicia la activación continua sin inhibición de la vía alternativa, que consume C3, factor B, actividad hemolítica total y actividad de la vía alternativa. Estos han sufrido infecciones sistémicas debidas a bacterias piógenas, sobre todo *Neisseria meningitidis*. Muchos han tenido glomerulonefritis o **síndrome hemolítico urémico atípico** (SHUa) (v. cap. 538.5). Las mutaciones en los genes que codifican la proteína cofactor de membrana (MCP; CD46), los factores I o B, C3 o la proteína antiinflamatoria endotelial trombomodulina, o los autoanticuerpos contra los factores H o B, también se asocian al SHUa. La mayoría de los pacientes con déficit de factor H y SHUa, habitualmente menores de 2 años, sufren una enfermedad renal terminal y muchos acaban falleciendo.

Los pocos casos publicados hasta ahora con un **déficit de la proteína de unión a C4** tienen alrededor del 25% de la concentración normal de la proteína y ninguna presentación típica de la enfermedad, aunque un paciente tuvo angioedema y enfermedad de Behcet.

Las personas con **déficit de properdina** tienen una notable predisposición a sufrir meningitis por *N. meningitidis*. Todos los casos publicados corresponden a varones. La predisposición a la infección en estas personas demostró claramente la necesidad de una vía alternativa en la defensa frente a las infecciones bacterianas. La actividad hemolítica de complemento sérico es normal en estos pacientes, y en caso de tener anticuerpos antibacterianos específicos por vacunaciones o exposiciones previas se reduce mucho la necesidad de la vía alternativa y de la properdina. Varios pacientes han tenido vasculitis dérmica o lupus discoide.

El **angioedema hereditario** aparece en personas incapaces de sintetizar concentraciones normales de inhibidor de C1 (C1 INH) funcional. En el 85% de las familias afectadas, el paciente tiene una concentración reducida de inhibidor, alrededor del 30% de lo normal; el otro 15% restante tiene concentraciones normales o elevadas de una proteína que muestra reactividad cruzada inmunitaria, pero no funciona. Ambas formas de la enfermedad se transmiten de manera autosómica dominante. El C1 INH suprime las proteasas del complemento C1rs y MASP-2, y las proteasas activadas de los sistemas de contacto y fibrinolisis. Sin una función plena del C1 INH, la activación de cualquiera de estas proteasas inclina la balanza hacia la proteasa. Esta activación lleva a una actividad incontrolada de C1 y calicreina, con la escisión de C4 y C2 y la liberación de bradicinina, que interacciona con las células del endotelio vascular y produce una vasodilatación, que da lugar a edema episódico, localizado y sin fóvea. Se desconocen los desencadenantes bioquímicos que inducen las crisis de angioedema en estos pacientes.

La tumefacción de la parte afectada progresiva con rapidez, sin urticaria, prurito, cambio de color ni enrojecimiento, y a menudo sin mucho dolor. Pero la tumefacción de la pared intestinal puede provocar dolor cólico abdominal intenso, a veces con vómitos o diarrea. A menudo no hay edema subcutáneo concomitante y el paciente sufre intervenciones quirúrgicas abdominales o estudios psiquiátricos antes de llegar al diagnóstico verdadero. El edema laríngeo puede ser mortal. Las crisis duran 2-3 días y después desaparecen de manera gradual. Pueden presentarse en zonas de traumatismo, en especial dentales, después de un ejercicio vigoroso o con la menstruación, la fiebre o el estrés emocional. Las crisis comienzan en los primeros 5 años de vida en casi todos los pacientes, pero no suelen ser graves hasta el final de la infancia o la adolescencia. El **déficit adquirido de C1 INH** se asocia al cáncer de linfocitos B o autoanticuerpos frente a C1 INH. Se han descrito LES y glomerulonefritis en los pacientes con la enfermedad congénita. (para tratamiento, v. cap. 160.5).

Tres de las proteínas de control de la membrana del complemento, el CR1, la MCP (CD46) y el factor acelerador de la degradación (DAF), evitan la formación de la enzima completa que escinde C3, C3bBb, que se activa por el depósito de C3b. El CD59 (inhibidor de membrana de la lisina reactiva) evita el desarrollo completo del complejo de ataque de la membrana que crea el «agujero». La **hemoglobinuria paroxística nocturna** (HPN) es una anemia hemolítica que aparece cuando DAF y CD59 no se expresan en la superficie del hematíe. El trastorno se ha adquirido en forma de mutación somática en una célula madre hematopoyética del gen *PIGA* del cromosoma X. El producto de este gen es necesario para la síntesis normal de una molécula de glucosil-fosfatidilinositol que se une a las membranas celulares a través de 20 proteínas, incluidas DAF y CD59. Un paciente con un **déficit génico aislado de CD59** tenía una enfermedad de tipo HPN a pesar de una expresión normal de DAF en la membrana. Por

el contrario, el **déficit genético aislado de DAF** no ha provocado anemia hemolítica (para tratamiento, v. cap.160.5).

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 160.4 Trastornos secundarios del complemento

Richard B. Johnston, Jr.

El déficit parcial de C1q se ha producido en pacientes con inmunodeficiencia combinada grave o hipogammaglobulinemia, en apariencia debido a una deficiencia de inmunoglobulina IgG, que normalmente se une de forma reversible a C1q y evita su catabolismo rápido.

La glomerulonefritis membranoproliferativa crónica puede deberse al factor nefrítico (NeF), un anticuerpo IgG frente a la enzima que escinde el C3 de la vía clásica (C4b2a) o la vía alternativa (C3bBb). El NeF protege la enzima de la inactivación y favorece el consumo de C3 y una menor concentración de C3 en el suero. Pueden aparecer infecciones piógenas, como la meningitis, si la concentración sérica de C3 disminuye menos del 10% de lo normal. Este trastorno también se ha encontrado en niños y adultos con enfermedad por depósitos densos o **lipodistrofia parcial**. Los adipocitos son la principal fuente de factor D y sintetizan C3 y el factor B; la exposición al NeF induce su lisis. Se ha descrito el NeF IgG que inhibe la convertasa de C3 de la vía clásica en la nefritis postinfecciosa aguda y en el LES. El consumo de C3 que caracteriza la nefritis postestreptocócica y el LES podría deberse a este factor, a activación del complejo inmune o a ambas.

Los **recién nacidos** tienen déficits leves o moderados de todos los componentes plasmáticos del sistema del complemento. La opsonización y generación de actividad quimiotáctica en el suero de los recién nacidos a término puede ser muy deficiente mediante la vía clásica o la vía alternativa. La actividad del complemento es incluso menor en los prematuros. Los pacientes con una cirrosis crónica grave, insuficiencia hepática, malnutrición o anorexia nerviosa también tienen un déficit significativo de los componentes del complemento y de la actividad funcional. La síntesis del complemento está reducida en estos trastornos, y el suero de algunos pacientes con malnutrición también contiene inmunocomplejos que podrían acelerar el gasto del complemento.

Los pacientes con **anemia falciforme** tienen una actividad normal de la vía clásica, pero algunos presentan una función defectuosa de la vía alternativa en la opsonización de neumocosos, en la bacteriolisis y opsonización de *Salmonella* y en la lisis de hematíes de conejo. La desoxigenación de los hematíes de los pacientes con anemia falciforme altera sus membranas y aumenta la exposición de los fosfolípidos, lo que puede activar la vía alternativa y consumir sus componentes. Esta activación se acentúa durante las crisis dolorosas. Los niños con síndrome nefrótico pueden tener concentraciones séricas reducidas de los factores B y D y una actividad opsonizadora por debajo de lo normal.

Los **inmunocomplejos** iniciados por microorganismos o sus productos pueden consumir complemento. La activación ocurre sobre todo por la fijación de C1 y la iniciación de la vía clásica. La formación de inmunocomplejos y el consumo de complemento se han demostrado en la lepra lepromatosa, la endocarditis bacteriana, los cortocircuitos ventriculoyugulares infectados, el paludismo, la mononucleosis infecciosa, la fiebre hemorrágica del dengue y la hepatitis B aguda. Como resultado del depósito de inmunocomplejos y la activación del complemento en estas infecciones, puede producirse una nefritis o una artritis. En el LES, los inmunocomplejos activan C142, y el C3 se deposita en los lugares de daño tisular, incluidos los riñones y la piel; también se observa una síntesis reducida de C3. El síndrome de la urticaria recidivante, el angioedema, la eosinofilia y la hipocomplementemia secundaria a la activación de la vía clásica puede estar causada por autoanticuerpos contra C1q e inmunocomplejos circulantes. Estos inmunocomplejos y la reducción de C3 se han descrito en algunos pacientes con dermatitis herpetiforme, enfermedad celíaca, cirrosis biliar primaria y síndrome de Reye.

Los productos bacterianos circulantes en la **septicemia** o los factores tisulares liberados tras un **traumatismo** acentuado pueden iniciar la activación de las vías clásica y alternativa, lo que lleva a un aumento de las concentraciones séricas de C3a, C5a y C5b-9 y al síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y el fracaso multiorgánico. El C5a y sus receptores, en particular los situados en los neutrófilos, parece central en la patogenia del SRIS. La inyección intravenosa de contrastes radiográficos

yodados puede desencadenar una activación rápida y significativa de la vía alternativa, lo que puede explicar las reacciones ocasionales que se producen en los pacientes, sobre todo en este procedimiento.

Las **quemaduras** pueden inducir una activación masiva del sistema del complemento, en especial la vía alternativa, durante las horas siguientes a la lesión. La generación resultante de C3a y C5a estimula a los neutrófilos e induce su secuestro en los pulmones, lo que lleva al pulmón de *shock*. La circulación extracorpórea, la oxigenación mediante membrana extracorpórea, el intercambio de plasma o la hemodiálisis con **membranas de celofán** se asocian a un síndrome similar debido a la activación del complemento plasmático, con la liberación de C3a y C5a. En los pacientes con **protoporfiria eritropoyética** o **porfiria cutánea tardía**, la exposición de la piel a la luz de ciertas longitudes de onda activa el complemento, lo que genera actividad quimiotáctica. Esta actividad quimiotáctica conduce a la lisis de células endoteliales capilares, desgranulación de los mastocitos y aparición de neutrófilos en la dermis.

Algunas células tumorales pueden evitar la lisis mediada por el complemento mediante una expresión muy alta de DAF, MCP, CD59, CR1 o factor H o secretando proteasas que escinden el C3b unido al tumor. Los microorganismos han desarrollado mecanismos de evasión parecidos; por ejemplo, las partículas del VIH-1 que salen de las células infectadas adquieren las proteínas membranarias DAF y CD59, y los estafilococos producen múltiples inhibidores del complemento.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 160.5 Tratamiento de los trastornos del complemento

Richard B. Johnston, Jr.

En la actualidad no se dispone de ningún tratamiento específico para los déficits génicos de los componentes de las vías clásica, alternativa y de la lectina del complemento. Pero puede hacerse mucho para proteger a los pacientes con cualquiera de estos trastornos de sufrir complicaciones graves, y disponemos de tratamiento específico de tres trastornos causados por déficit de las proteínas de control, el angioedema hereditario, el SHUa y la HPN.

El tratamiento del **angioedema hereditario** comienza con la evitación de los factores precipitantes, por lo general los traumatismos. La infusión de un concentrado de C1 INH (**inhibidor nanofiltrado de la esterasa C1**) se aprobó por la Food and Drug Administration (FDA) para su uso en niños en 2016. Un inhibidor de la calicreína (**ecallantida**) que bloquea la producción de bradicinina y un antagonista del receptor para la bradicinina (**icatibant**) está aprobada en Estados Unidos para adolescentes y adultos como profilaxis a largo plazo, para preparar una intervención quirúrgica o en procedimientos dentales, o como tratamiento de las crisis agudas. El andrógeno sintético **oxandrolona** aumenta la concentración de C1 INH varias veces y está aprobado para un uso prudente en niños. Los antihistamínicos, la epinefrina y los corticoides no tienen ningún efecto.

El lanadelumab, un inhibidor selectivo de la calicreína, tiene potencial como agente profiláctico. El **eculizumab**, un anticuerpo monoclonal humanoizado frente al C5, previene la formación del complejo de ataque a membrana C5b9 y es un tratamiento eficaz de la **HN** y del **SHUa**.

Disponemos de tratamientos de apoyo eficaces para otras enfermedades primarias de sistema del complemento, y la identificación de un defecto específico en el sistema del complemento puede influir de forma importante en el tratamiento. La posibilidad de que aparezcan complicaciones, como las enfermedades autoinmunitarias y la infección, debe animarnos a hacer esfuerzos diagnósticos intensos y a instituir el tratamiento con rapidez. Las personas con LES y un defecto del complemento responden generalmente al tratamiento igual que los que no tienen tal deficiencia. Ante el comienzo de una fiebre inexplicada, deben obtenerse cultivos e instituir un tratamiento antibiótico con más rapidez y con menos limitaciones que en un niño normal.

Se le debe dar un informe al paciente o a los padres que describa cualquier predisposición a las infecciones bacterianas sistémicas o enfermedades autoinmunitarias asociadas a la deficiencia del paciente, junto al tratamiento inicial recomendado, para su uso por parte de médicos escolares, de campamentos o de servicios de urgencia. A los pacientes y a sus contactos cercanos se les debe vacunar frente a *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *N. meningitidis*. Los títulos altos de anticuerpos específicos pueden opsonizar con eficacia sin necesidad de un sistema de complemento completo, y la

vacunación de los miembros de la familia podría reducir el riesgo de exponer a los pacientes a estos microorganismos patógenos particularmente peligrosos. *Es aconsejable repetir la vacunación de los pacientes, ya que el déficit del complemento puede asociarse a una respuesta de anticuerpos amortiguada o de menor duración que lo normal.*

La **heparina**, que inhibe las vías clásica y alternativa, se ha usado para prevenir el «síndrome de post-perfusión».

*La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).*

## Sección 5

# Trasplante de células madre hematopoyéticas

## Capítulo 161

### Principios e indicaciones clínicas del trasplante de células madre hematopoyéticas

Rachel A. Phelan y David Margolis

Las células madre hematopoyéticas **alogénicas** (de un donante) o **autógenas** (del mismo individuo) se han usado para curar trastornos malignos y de otros tipos. El trasplante **autógeno** se emplea como estrategia de rescate tras administrar dosis mortales de quimioterapia con o sin radioterapia en niños con neoplasias malignas sanguíneas como un linfoma recidivado o ciertos tumores sólidos (p. ej., neuroblastoma, tumores encefálicos). El trasplante **alógeno** se usa para tratar a niños con enfermedades genéticas de las células sanguíneas, como las hemoglobinopatías, las enfermedades por inmunodeficiencias primarias, diferentes enfermedades hereditarias del metabolismo o el fallo de médula ósea. El trasplante alógénico también se usa como tratamiento para neoplasias malignas de la sangre, como la leucemia y los síndromes mielodisplásicos. La médula ósea ha sido la única fuente de progenitores hematopoyéticos empleada. Hoy en día se ha normalizado el uso en la práctica clínica de células madre hematopoyéticas de la sangre periférica movilizadas con factor de crecimiento (factor estimulante de colonias de granulocitos) y progenitores hematopoyéticos de la sangre del cordón umbilical para realizar el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH).

Además, un hermano con un HLA compatible ha sido el único tipo de donante empleado. Hoy en día se ha empleado a voluntarios no emparentados compatibles, familiares haploidénticos y donantes de sangre de cordón no emparentados para trasplantar a pacientes que carecen de un familiar con el mismo HLA.

Los protocolos para el TCMH alógénico consisten en dos partes: el régimen preparatorio y el propio trasplante. Durante el **régimen preparatorio acondicionador** se administra quimioterapia, en algunos momentos junto con irradiación, para destruir el sistema hematopoyético del paciente y suprimir su sistema inmunitario, en especial los linfocitos T, de manera que se evita el rechazo del injerto. En los pacientes con neoplasias malignas, el régimen preparatorio también sirve para reducir significativamente la carga tumoral. El paciente recibe entonces una infusión intravenosa de células hematopoyéticas del donante. También se utilizan regímenes acondicionadores menos intensivos, conocidos como **regímenes acondicionadores de menor intensidad**, en pacientes pediátricos. Estos regímenes son sobre todo inmunodepresores y pretenden inducir un estado de menor competencia inmunitaria en el receptor para evitar el rechazo de las células del donante.

Las características inmunológicas del TCMH son distintas de las de otros tipos de trasplante porque, además de células madre, el injerto contiene células sanguíneas maduras del donante, incluidos linfocitos T, linfocitos *natural killer* (NK) y células dendríticas. Estas células repueblan el sistema hematopoyético-linfático del receptor y originan un sistema inmunitario nuevo. El efecto se conoce como **efecto de injerto contra leucemia** (EICL).

El sistema inmunitario donante ejerce su EICL mediado por linfocitos T a través de alorreacciones dirigidas contra los antígenos de histocompatibilidad mostrados en las células leucémicas del receptor. Pero, como los antígenos de histocompatibilidad también los muestran los tejidos, pueden surgir alorreacciones no deseadas mediadas por linfocitos T; en concreto, los linfocitos T CD8<sup>+</sup> citotóxicos alorreactivos del donante pueden atacar a los tejidos del receptor (en particular, la piel, el tubo digestivo y el hígado) provocando una **enfermedad de injerto contra huésped** (EICH), un trastorno con una gravedad variable que en algunos casos puede poner en peligro la vida (v. cap. 163).

El éxito del TCMH alógeno se ve menoscabado por la diversidad entre donantes y receptores respecto a los antígenos de histocompatibilidad principales y secundarios. El **antígeno leucocitario humano** (HLA), incluyendo las moléculas de clase I de los complejos principales de histocompatibilidad (MHC) HLA-A, HLA-B y HLA-C, presentan péptidos a los linfocitos T CD8<sup>+</sup>, mientras que las moléculas de la clase II del MHC, el HLA-DR, el HLA-DQ y el HLA-DP, presentan péptidos a los linfocitos T CD4<sup>+</sup>. Hay cientos de variantes de cada molécula de las clases I y II, e incluso diferencias pequeñas pueden provocar respuestas alorreactivas de linfocitos T que median la reacción de rechazo, la EICH o ambas. Las disparidades en los alelos del HLA-A, B, C o DRB1 en la pareja donante-receptor son factores de riesgo independientes de la EICH aguda y crónica. Comienza a aparecer una evidencia de que HLA-DQ y HLA-DP pueden desempeñar un papel en esto, provocando que algunos centros de trasplante también exploren la posibilidad de emparejar estos alelos.

Los antígenos de histocompatibilidad secundarios derivan de diferencias entre receptores y donantes con un HLA compatible en péptidos que son presentados por el mismo alotipo de HLA. Estos antígenos son el resultado de polimorfismos de proteínas diferentes al HLA, a diferencias en el nivel de expresión de las proteínas o a diferencias génicas entre varones y mujeres. Un ejemplo de esto último lo representan los antígenos H-Y codificados por el cromosoma Y, que pueden estimular la EICH cuando se emplea una donante femenina para trasplantar a un receptor varón con un HLA idéntico. De este modo, y a partir de estos datos, está claro que puede producirse una EICH incluso cuando el receptor y el donante tienen un HLA idéntico.

El donante óptimo de cualquier paciente sometido a un TCMH es un hermano con un HLA idéntico. Como los genes polimórficos del HLA están muy ligados y suelen constituir un solo locus genético, **cualquier par de hermanos tiene una probabilidad del 25% de tener un HLA idéntico**. De este modo, también en vista del tamaño familiar limitado en los países desarrollados, menos del 25-30% de los pacientes que necesitan un aloinjerto pueden recibir su trasplante de un hermano con un HLA idéntico. Este porcentaje es incluso inferior en pacientes con trastornos heredados desde que los hermanos afectos no se consideran candidatos a donantes.

## EL TCMH DE UN HERMANO CON UN HLA IDÉNTICO

El TCMH alógeno procedente de un hermano con un HLA compatible es el tratamiento de elección para los niños con neoplasias malignas hematológicas y diferentes enfermedades congénitas o adquiridas ([tabla 161.1](#)). Los mejores resultados se consiguen en pacientes con trastornos congénitos o adquiridos no malignos, porque el riesgo de recidiva de la enfermedad es bajo y la mortalidad acumulada relacionada con el trasplante es menor que en los niños que reciben trasplantes por neoplasias malignas hematológicas.

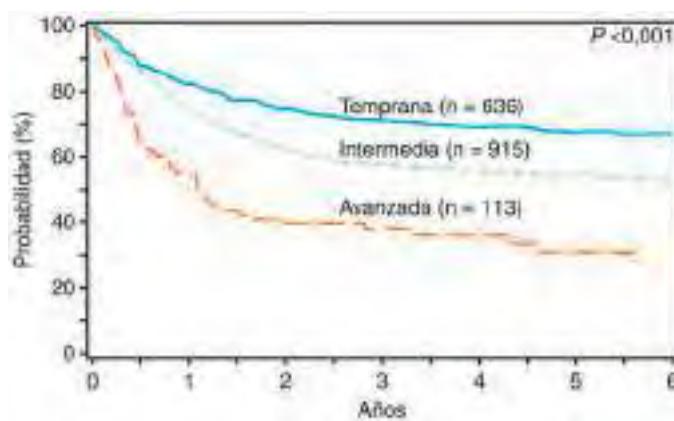
## LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

El TCMH alógeno se usa en niños con leucemia linfooblástica aguda (LLA) en la primera remisión completa cuando a un niño se le considera de riesgo alto de recidiva leucémica (p. ej., aquellos con características citogenéticas de mayor riesgo o con grados altos de enfermedad residual mínima) o en segunda o posterior remisión completa tras una recaída medular anterior. La LLA es la indicación más frecuente para el TCMH en la infancia. Diversas variables relacionadas con el paciente, el donante, la enfermedad y el trasplante pueden influir en el resultado de los pacientes con LLA que reciben un TCMH alógeno. Las probabilidades a largo plazo de **supervivencia sin complicaciones** (SSC) en los pacientes con LLA trasplantados en la primera

**Tabla 161.1** Indicaciones del trasplante de células madre hematopoyéticas alógeno en las enfermedades pediátricas

MALIGNIDAD	TRASTORNOS INMUNOLÓGICOS
Leucemia linfoblástica aguda (LLA)	Variantes de la inmunodeficiencia combinada grave
Primera remisión completa de pacientes con un riesgo alto de recaída	Síndrome de hiper-IgM
Inmunofenotipo de linfocitos T y respuesta pobre a corticoides	Deficiencia de la adhesión leucocitaria
No hay remisión al final de la fase de inducción	Síndrome de Omenn
Hipodiploidía marcada (<43 cromosomas)	Deficiencia de cinasa ZAP-70
Enfermedad residual mínima al final de la terapia de consolidación	Hipoplasia de cartílago-cabello
Lactantes con alto riesgo de LLA	Deficiencia de la PNP
Segunda remisión completa	Deficiencia de ligando CD40
Tercera remisión completa o más	Deficiencia de MHC clase II
Leucemia mieloide aguda en la primera remisión completa o en la fase avanzada de la enfermedad	Síndrome de Wiskott-Aldrich
Leucemia mieloide crónica positiva para el cromosoma Filadelfia	Síndrome de Chédiak-Higashi
Síndromes mielodisplásicos	Síndrome de Kostmann (agranulocitosis maligna infantil)
Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin	Enfermedad granulomatosa crónica
Tumores sólidos seleccionados	Síndrome linfoproliferativo autoinmune
Neuroblastoma metastásico	Enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X (síndrome de Duncan)
Rabdomiosarcoma refractorio al tratamiento convencional	Síndrome de IPEX
Sarcoma de Ewing de muy alto riesgo	Deficiencia del receptor de interleucina 10
<b>ANEMIAS</b>	Linfohistiocitosis hemofagocítica
Anemia aplásica adquirida grave	Deficiencia de receptores de interferón-γ
Anemia de Fanconi	Enfermedad de Griscelli
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Deficiencia de granulocitos
Disqueratosis congénita	<b>OTROS TRASTORNOS</b>
Anemia de Diamond-Blackfan	Variantes graves seleccionadas de trastornos de la función plaquetaria (p. ej., trombastenia de Glanzmann, trombocitopenia amegacariocitaria congénita)
Talasemia mayor	Tipos seleccionados de mucopolisacaridosis (p. ej., enfermedad de Hurler) u otros trastornos liposomales/peroxisomales (p. ej., enfermedad de Krabbe, adrenoleucodistrofia)
Anemia drepanocítica	Osteopetrosis infantil maligna
Síndrome de Shwachman-Diamond	Citopenia potencialmente mortal que no responde a los tratamientos convencionales

IPEX, alteración de la regulación inmunitaria, poliendoocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; PNP, purina nucleósido fosforilasa.



**Fig. 161.1** Supervivencia después de un TCMH de donante con HLA compatible 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>.)

o segunda remisión completa son del 60-70% y del 40-60%, respectivamente. Se obtienen resultados inferiores en pacientes que han recibido trasplantes en fases más avanzadas de la enfermedad. El uso de la **irradiación corporal total (ICT)** durante el régimen preparatorio resulta ventajoso para la SSC comparado con un régimen que consiste en fármacos citotóxicos (fig. 161.1), pero puede inducir efectos adversos más prolongados. Esto ha dado lugar a una mayor investigación sobre las alternativas de ICT. Una profilaxis menos intensiva de la EICH también se asocia a un mejor resultado. La médula ósea

es aún la fuente preferida de células madre para el trasplante, aunque esto difiere entre los centros de trasplante.

Aunque el principal beneficio para los receptores alogénicos de TCMH con leucemia deriva del EICL mostrado por las células inmunocompetentes, la recurrencia de la enfermedad sigue siendo la causa principal del fracaso del tratamiento. El riesgo de no erradicar la leucemia está influenciado por muchas variables, incluyendo la fase de la enfermedad, las lesiones moleculares de las células tumorales y la disparidad de antígenos de histocompatibilidad mayores o menores en los pares donante/receptor. Para superar el obstáculo de la elusión tumoral causada por la pérdida de HLA en las células malignas, se ha propuesto el uso de **receptores de antígenos químéricos (CAR)** no restringidos por HLA. Esta estrategia terapéutica se basa en la reprogramación genética de las células T a través de receptores inmunológicos artificiales que redireccionan de forma reproducible y eficiente la especificidad del antígeno de los linfocitos T policlonales hacia antígenos diana expresados por las células leucémicas. Cuando son expresados por las células T, los CAR median el reconocimiento de antígenos y la citólisis tumoral de una manera no restringida y pueden dirigirse a cualquier molécula (proteína, carbohidrato o glucolípido) expresada en la superficie de las células tumorales, evitando así uno de los principales mecanismos de escape del tumor basado en la disminución de las moléculas MHC. Los CAR están compuestos por una fracción de unión de antígenos extracelulares específicos, obtenidos de las regiones variables de un anticuerpo monoclonal, unidos para formar un anticuerpo de cadena única (scFv), y de un componente de señalización intracelular derivado de la cadena  $\zeta$  del complejo del receptor del linfocito T (TCR)-CD3. La adición a la construcción del gen CAR de señales de coestimulación y citocinas que promueven la expansión y supervivencia de las células T mejora la eficiencia antitumoral de las células T diseñadas y su supervivencia en el medio tumoral. Los retrovirus gamma y los lentivirus se utilizan generalmente para la transducción de los CAR en linfocitos T para ser empleados en el ámbito clínico. Se ha demostrado que estos vectores infectan eficazmente a los linfocitos T, se integran en el genoma del huésped y producen una expresión robusta del gen en las células T humanas y su progenie.

## LEUCEMIA MIELOCÍTICA AGUDA

El TCMH alógeno procedente de un hermano con el HLA idéntico se emplea en gran medida para el tratamiento posterior a la remisión de los niños con leucemia mielocítica aguda (LMA). Los niños con LMA en primera remisión completa tratados con TCMH alógeno como tratamiento de consolidación tienen una mayor probabilidad de SSC que los tratados con quimioterapia sola o con trasplante autólogo. Los resultados obtenidos en los pacientes que reciben un TCMH de un hermano con un HLA idéntico tras un régimen preparatorio con ICT o quimioterapia son parecidos, con una probabilidad de SSC del orden del 70%. Por ello, para las LMA, los regímenes de acondicionamiento normalmente excluyen el uso de ICT debido a su asociación con efectos a largo plazo. Los niños con leucemia promielocítica aguda en remisión molecular al final del tratamiento con quimioterapia y ácido todo-trans-retinoico, o con LMA y translocación t(8;21), inversión del cromosoma 16 (inv16), translocación t(16;16) o citogenética normal y presencia de mutación de *NPM1* o *CEPBα*, ya no se consideran adecuados para el TCMH alógeno en la primera remisión completa en vista de su buen pronóstico con tratamientos alternativos. Los estudios aconsejan restringir el TCMH a aquellos pacientes con lesiones moleculares perjudiciales, como la duplicación en tandem interna de *FLT3*, o anomalías mixtas en el linaje leucémico o con grados altos de enfermedad residual mínima en el momento del fin del tratamiento de inducción. Alrededor del 40-60% de los pacientes pediátricos con LMA en la segunda remisión completa puede rescatarse con un TCMH.

## LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Durante muchos años, el TCMH alógeno ha sido considerado el único tratamiento curativo probado para niños con leucemia mielógena aguda que presentan el cromosoma Filadelfia ( $\text{Ph}^+$ ). La supervivencia sin leucemia de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) después de un aloinjerto es del 45-80%. Los principales factores que influyen en el resultado son la fase de la enfermedad (fase crónica, fase acelerada, crisis blástica), la edad del receptor, el tipo de donante empleado (emparentado o no) y el tiempo entre el diagnóstico y el TCMH. Los mejores resultados se obtienen en niños trasplantados durante la fase crónica de un hermano con HLA idéntico en el primer año que sigue al diagnóstico. Al contrario de lo que ocurre en otras formas de leucemia pediátrica, la infusión de leucocitos de donante puede reinducir un estado de remisión completa en una amplia proporción de pacientes que experimentan una recaída de la leucemia.

El tratamiento con inhibidores específicos de la tirosina cinasa BCR-ABL (mesilato de imatinib, dasatinib, nilotinib) que se dirigen contra la actividad enzimática de la proteína de fusión BCR-ABL modifica la evolución natural de la enfermedad y, de este modo, las indicaciones para el trasplante. La indicación del TCMH en esta población está evolucionando y se reserva generalmente para pacientes con una respuesta deficiente a los inhibidores de la tirosina cinasa o para aquellos que no toleran sus efectos secundarios.

## LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA JUVENIL

La leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) es una rara enfermedad neoplásica hematopoyética del principio de la infancia que representa el 2-3% de todas las leucemias infantiles. La LMMJ se caracteriza por hepatosplenomegalia e infiltración de órganos, con excesiva proliferación de células de las líneas monocítica y granulocítica. La hipersensibilidad al factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (FEC-GM) y la activación patológica de la vía de transmisión de señales de la cinasa RAS-RAF-MAP (proteína activada por el mitógeno) desempeñan una función importante en la fisiopatología. La LMMJ sigue habitualmente un mal curso clínico, con una mediana de duración de la supervivencia en niños no tratados inferior a 12 meses desde el diagnóstico. Algunos pacientes inusuales con mutaciones de *CBL1* o *N-RAS* pueden sobrevivir durante años sin un aloinjerto.

El TCMH es capaz de curar alrededor del 50-60% de los pacientes con LMMJ. Los pacientes que reciben un trasplante de un donante no emparentado tienen un resultado comparable al de los que reciben TCMH de donantes emparentados con HLA compatible. El trasplante de sangre de cordón constituye una opción alternativa adecuada. La recidiva de la leucemia es la principal causa de fracaso terapéutico en niños con LMMJ tras un TCMH, con una frecuencia de recaída de hasta el 40-50%. Como los niños con LMMJ tienen con frecuencia un bazo muy grande, se han realizado esplenectomías antes del trasplante. Sin embargo, el tamaño del bazo en el momento del TCMH y la esplenectomía antes del TCMH no parecen afectar al resultado del trasplante. En contra de lo que ocurre en la LMC, la infusión de leucocitos del donante no sirve para rescatar a los pacientes que experimentan recidivas de la enfermedad; un segundo aloinjerto puede

inducir una remisión mantenida en aproximadamente un tercio de los niños con LMMJ que recaen tras el primer TCMH.

## SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DIFERENTES A LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA JUVENIL

Los síndromes mielodisplásicos son un grupo heterogéneo de trastornos clonales caracterizados por una hematopoyesis ineficaz que lleva a una citopenia en la sangre periférica y a una tendencia a evolucionar a una LMA. El TCMH es el tratamiento de elección en los niños con **anemia refractaria con exceso de blastos (AREB)** y en aquellos con AREB en transformación (AREB-t). La probabilidad de supervivencia sin signos de enfermedad en estos niños es del 60-70%. Todavía no está claro si a los pacientes con síndromes mielodisplásicos y un porcentaje de blastos superior al 20% le beneficia la quimioterapia previa al trasplante. El TCMH de un hermano con el HLA idéntico es también el tratamiento preferido de todos los niños con citopenia refractaria. El trasplante de un donante alternativo también se emplea en niños con citopenia refractaria asociada a monosomía 7 o un cariotipo complejo, infecciones peligrosas para la vida, neutropenia profunda o dependientes de transfusiones. En los niños con citopenia refractaria, la probabilidad de SSC tras un TCMH puede ser de hasta el 80%, y raramente se observan recidivas de la enfermedad. Esta observación ha proporcionado el fundamento para el estudio de regímenes de intensidad reducida en estos pacientes.

## LINFOMA NO HODGKINIANO Y LINFOMA DE HODGKIN

El linfoma no hodgkiniano (LNH) infantil y la enfermedad de Hodgkin (EH) responden muy bien a la quimiorradioterapia tradicional, pero algunos pacientes tienen un riesgo alto de recaída o de enfermedad refractaria. El TCMH puede curar a una proporción de pacientes con recaída del LNH y del EH y se debe ofrecer pronto tras esta, mientras la enfermedad todavía es sensible al tratamiento. Si se dispone de un donante compatible de HLA, puede ofrecerse un trasplante alógeno a los pacientes con LNH para aprovechar la ventaja del EICL. Los pacientes con enfermedad sensible y una carga tumoral limitada muestran pronósticos favorables, con SSC del 50-60%. Los estudios también señalan que los pacientes con EH con recaídas o refractaria mejoran con TCMH autólogo, con una SSC del 50-60%. Los pacientes con EH pueden beneficiarse de un EICL cuando reciben un aloinjerto.

## ANEMIA APLÁSICA ADQUIRIDA

Debido a que la probabilidad de supervivencia a largo plazo para un trasplante de médula ósea (TMO) de hermano compatible es reproducible en más del 80% para niños y adultos jóvenes, el TMO es el tratamiento de elección para niños y adultos jóvenes con anemia aplásica grave adquirida. Históricamente, el tratamiento de elección para niños y adultos jóvenes sin un hermano compatible con HLA ha sido la inmunosupresión intensiva. Debido a que los resultados del trasplante de *donante no emparentado* para niños con anemia aplásica adquirida han mejorado hasta alcanzar tasas de supervivencia de más del 75%, el uso de TCMH de donante no emparentado sin terapia inmunosupresora previa se está considerando con mayor frecuencia; la supervivencia general a 2 años puede llegar al 96% en receptores de donante compatible no emparentado sin terapia inmunosupresora previa.

Para los pacientes que no tienen un donante compatible o un donante no emparentado compatible, anteriormente las opciones de trasplante eran muy decepcionantes. Afortunadamente, hay esperanza en los estudios actuales que analizan el trasplante haploide para esta enfermedad. Aunque los números son pequeños, el uso de ciclofosfamida después del trasplante ha mostrado una mejoría significativa con respecto a experiencias anteriores. Existe la esperanza de que todos los niños y adultos jóvenes que necesiten un trasplante para la anemia aplásica grave tendrán la oportunidad de tener éxito con un TMO.

## SÍNDROMES HEREDITARIOS DE INSUFICIENCIA DE LA MÉDULA ÓSEA

La **anemia de Fanconi** y la **disqueratosis congénita** son trastornos genéticos asociados a un riesgo alto de sufrir una pancitopenia. La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por fragilidad cromosómica espontánea, que aumenta después de la exposición de los linfocitos de la sangre periférica a las sustancias que entrecruzan el ADN, como compuestos clastógenos como diepoxibutano, mitomicina C y melafán. Los pacientes con AF, además del riesgo de pancitopenia, muestran mucha tendencia a sufrir trastornos clonales de la hematopoyesis, como los síndromes mielodisplásicos y LMA. El TCMH puede rescatar la anemia