

Tabla 473.1

Características de los factores de crecimiento hematopoyético

FACTOR DE CRECIMIENTO	MASA MOLECULAR (kDa)	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	CÉLULA DIANA PRINCIPAL
ERITROPOYETINA	30-39	7q11-12	UFC-E, UFE-E fetal, células endoteliales, neuronas, astrocitos, oligodendroctos
FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS			
G-CSF	18-22	17q11.2-21	UFC-G, UFC-MIX, neutrófilos maduros
GM-CSF	18-30	5q23-31	UFC-MIX, UFC-GM, UFE-E, monocitos, neutrófilos maduros
M-CSF	45-70 (dímero de 2 subunidades)	5q33.1	UFC-M, macrófagos
SCF	36	12q21.32	UFC-MIX, UFE-E, UFC-GM, mastocitos
TGF-β	Proteína 25 homodimérica	19q13.2	UFC-BL
CSF-1	Proteína de 192 aminoácidos	1p13.3	Monocitos, macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans
INTERLEUCINAS			
IL-1	17	Alfa 2q13 Beta 2q13-21	Hepatocitos, macrófagos, linfocitos
IL-2	15-20	4q26-27	Linfocitos T, linfocitos citotóxicos
IL-3	14-30	5q23-31	UFC-MIX, UFC-Meg, UFC-GM, UFE-E, macrófagos
IL-4	16-20	5q23-31	Linfocitos T, linfocitos B, células dendríticas
IL-5	46 (dímero de 2 subunidades)	5q23-31	UFC-Eo, linfocitos B
IL-6	19-26	7p21-24	UFC-MIX, UFC-GM, UFE-E, monocitos, linfocitos B, linfocitos T, linfocitos citotóxicos
IL-7	35	8q12-13	Linfocitos B
IL-8	8-10	4q13.3	Neutrófilos, células endoteliales, linfocitos T
IL-9	16	5q31-32	UFE-E, UFC-MIX
IL-10	18,7	1q32.1	Macrófagos, linfocitos
IL-11	23	19q13	UFC-Meg, linfocitos B, queratinocitos
IL-12	70-75 (dímero de 2 subunidades)	p35/p40	Linfocitos T 3 (p35) y 11 (p40), células NK, macrófagos
IL-13	9	5q23-31	Linfocitos pre-B, macrófagos
IL-14	53	5q31	Linfocitos B
IL-15	14-15	4q25-35	Linfocitos B, linfocitos T
IL-16	12-14	15q23-26	Linfocitos T
IL-17	20-30	2q31	Células del estroma medular
IL-18	24	9p13	Linfocitos T CD4 ⁺ , células NK
IL-21		4q26-q27	Linfocitos T
IL-23	Dimero de subunidades	p19/IL-12p40	Linfocitos T CD4 ⁺
IL-25		14q11.2	Linfocitos T, monocitos, células del estroma medular
IL-31	Haz de 4 hélices	12q24.31	Linfocitos T, progenitores hematopoyéticos
IL-34	Proteína de 222 aminoácidos	16q22.1	Monocitos, macrófagos
Trombopoietina	35-38	3q27-28	Progenitores de megacariocitos, megacariocitos

CSF-1, factor estimulante de colonias 1; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; IL, interleucina; M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos; NK, linfocitos citotóxicos naturales; SCF, factor estimulante de células progenitoras; TGF-β, factor de crecimiento transformante β; UFC-BL, unidades formadoras de colonias de blastos; UFC-E, unidades formadoras de colonias eritroides; UFC-Eo, unidades formadoras de colonias de eosinófilos; UFC-G, unidades formadoras de colonias de granulocitos; UFC-GM, unidades formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos; UFC-M, unidades formadoras de colonias de macrófagos; UFC-Meg, unidades formadoras de colonias de megacariocitos; UFC-MIX, unidades formadoras de colonias mixtas; UFE-E, unidades formadoras de explosiones de eritrocitos.

los megacariocitos fetales y neonatales tienen mayor potencial proliferativo que los progenitores adultos. Estas diferencias permiten que los fetos y recién nacidos pueblen el espacio, que aumenta rápidamente de la médula ósea y el volumen sanguíneo, manteniendo un recuento plaquetario normal.

Los **progenitores de los megacariocitos** pueden subdividirse en *unidades formadoras de explosiones de megacariocitos* (UFE-MC), que son progenitores de megacariocitos primitivos, y las *unidades formadoras de colonias de megacariocitos* (UFC-MC), que son mucho más diferenciadas. Las UFE-MC producen grandes colonias multifocales que contienen ≥50 megacariocitos, mientras que las UFC-MC generan colonias unifocales mucho más reducidas (3-50 células/colonia). Los **megacariocitos** se identifican por sus características morfológicas, ya que sufren endorreduplicación, lo que genera células de gran tamaño con núcleos poliploides. A diferencia de los progenitores de megacariocitos, los megacariocitos no pueden generar colonias, sino que maduran progresando desde células mononucleares de pequeño tamaño hasta grandes células poliploides. La moda de la *ploidía* de los megacariocitos (el número de series de cromosomas completos) del adulto normal es de 16N, pero en el feto y el recién nacido son menores la poliploidía, principalmente 2N y 4N, y el tamaño de estos. Los megacariocitos de gran tamaño generan más plaquetas que los pequeños; por tanto, se asume que los megacariocitos de los recién nacidos producen menos plaquetas que los del adulto.

Se conocen de forma incompleta los mecanismos exactos mediante los cuales los megacariocitos liberan plaquetas hacia la circulación. El estudio *in situ* de este proceso sugiere que los megacariocitos maduros migran hacia una localización perivascular y extienden una prolongación a través del endotelio, dando lugar a proplaquetas, que después liberan plaquetas. Otro mecanismo alternativo es que las plaquetas se liberan a partir de los megacariocitos en los pulmones, debido a las fuerzas de cizallamiento.

La **trombopoietina** (TPO) es el regulador dominante del desarrollo de los megacariocitos y de la producción de plaquetas (v. tabla 473.1). La TPO se produce principalmente en el hígado desde el comienzo de la vida fetal hasta la vida adulta, aunque también se expresa en células del riñón y, en menor medida, en el músculo liso y la médula ósea. Las concentraciones de TPO son mayores en recién nacidos sanos de cualquier edad gestacional que en adultos sanos. La TPO es un importante estimulador de la producción de megacariocitos y plaquetas, aunque el SCF, la IL-3, la IL-11, la IL-6 y la eritropoyetina también estimulan la megacariopoyesis y la trombopoiesis *in vitro* e *in vivo*. Es importante señalar que la TPO también favorece la expansión de las células precursoras hematopoyéticas (CPH) y de las células progenitoras, y que el receptor de la TPO se expresa en las CPH y los progenitores eritroides, además de en los progenitores de los megacariocitos, en los megacariocitos y en las plaquetas maduras.

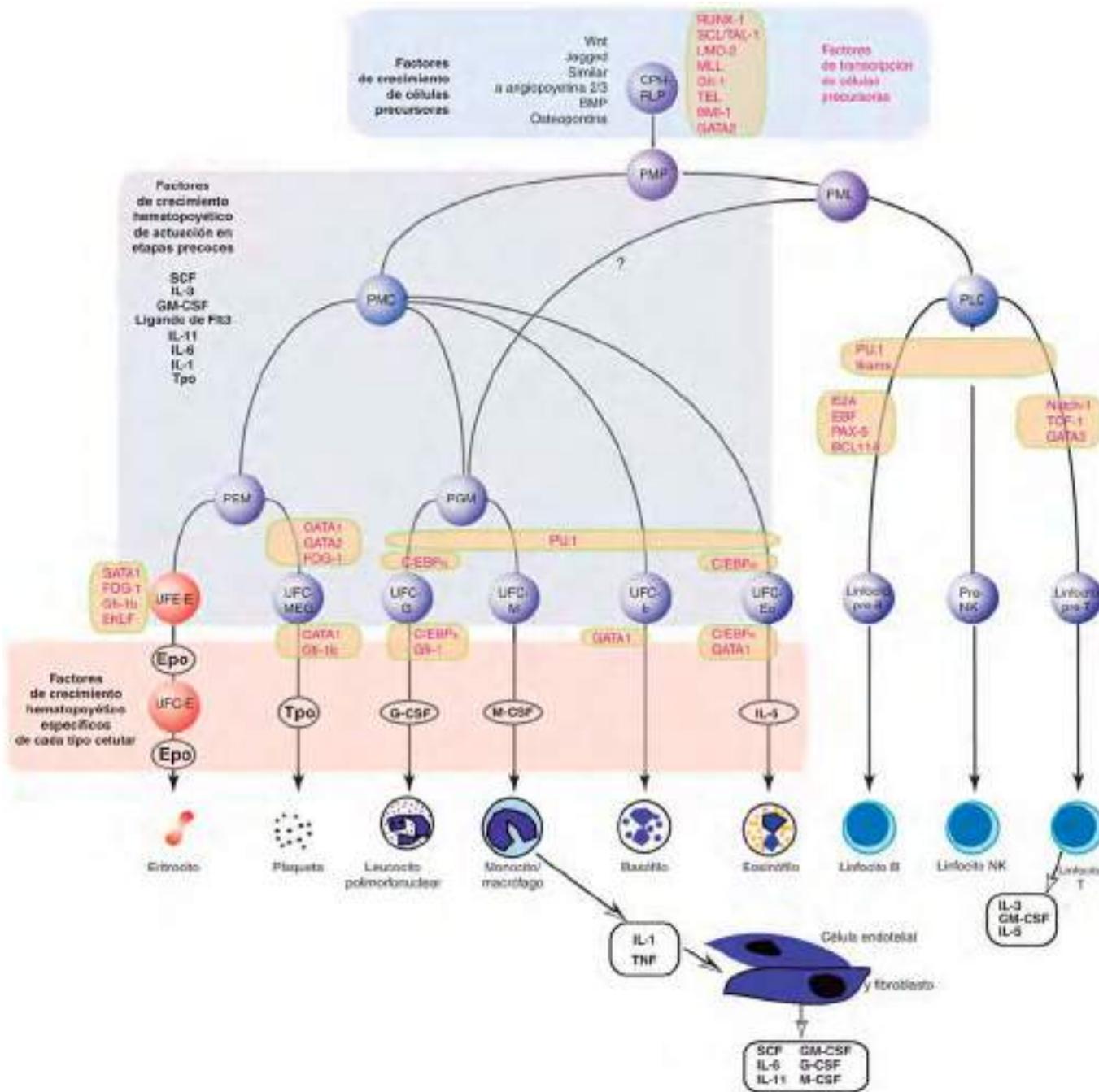


Fig. 473.1 Principales fuentes de citocinas y acciones promotoras de la hematopoyesis. Las células del microambiente de la médula ósea, como los macrófagos, las células endoteliales y los fibroblastos reticulares, producen tras ser activadas el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), el factor estimulante de colonias de macrófagos-granulocitos (GM-CSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Estas citocinas y otras mencionadas en el texto poseen interacciones parcialmente coincidentes durante la diferenciación hematopoyética. Como se ha expuesto, para el desarrollo adecuado de todos los tipos celulares se requiere una combinación de factores que actúan en las fases iniciales y en las tardías. Epo, eritropoyetina; PEM, progenitor de eritrocitos y megacariocitos; PGM, progenitor de granulocitos y monocitos; PLC, progenitor linfoide común; PMC, progenitor mieloide común; PML, progenitor multilinfoide; PMP, factor de células precursoras; TNF, factor de necrosis tumoral; Tpo, trombopoietina; UFC, unidades formadoras de colonias; UFE, unidades formadoras de explosiones. (De Sieff CA, Daley GO, Zon LI: The anatomy and physiology of hematopoiesis. En Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, et al., editors: Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier.)

ERITROPOYESIS FETAL

De modo parecido a la producción hematopoyética de otras estirpes celulares, la eritropoyesis fetal es regulada por factores de crecimiento producidos por el feto, no por la madre. La **eritropoyetina** (EPO) no cruza la placenta humana, por lo que la estimulación de la producción de EPO materna no se traduce en una estimulación de la producción de glóbulos rojos fetales, y la supresión de la eritropoyesis materna por hipertransfusión no inhibe la eritropoyesis fetal.

La EPO tiene un papel regulador fundamental en la proliferación y la maduración de los progenitores eritroides. Los progenitores diferenciados hacia la estirpe eritroide incluyen las *unidades formadoras de explosiones de células eritroides* (UFE-E) y las *unidades formadoras de colonias de células eritroides* (UFC-E). En análisis de formación de colonias, las UFE-E tienen mayor capacidad de proliferación (forman colonias de múltiples agregados de eritroblastos) que las UFC-E (forman 1 o 2 agregados que contienen 8-100 eritroblastos hemoglobinizados cada uno). La EPO es esencial para

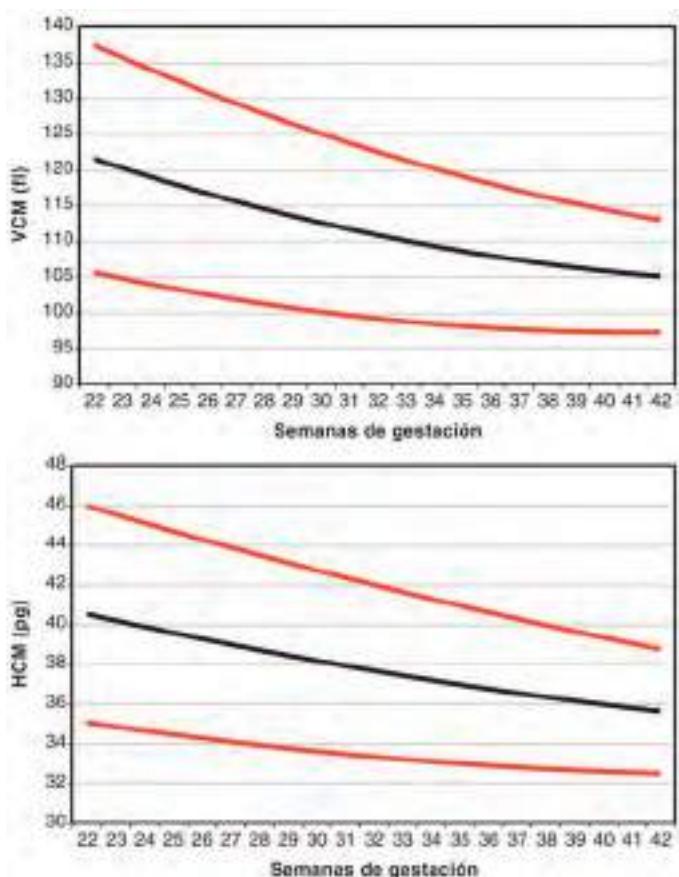


Fig. 473.2 Volumen corpuscular medio (VCM, superior) eritrocitario y hemoglobina corpuscular media (HCM, inferior) desde la semana 22 de gestación hasta el término del embarazo. Las líneas representan el percentil 5, la media y el percentil 95. (De Christensen RD, Jopling J, Henry E et al: The erythrocyte indices of neonates, defined using data from over 12,000 patients in a multihospital healthcare system, J Perinatol 28:24-28, 2008.)

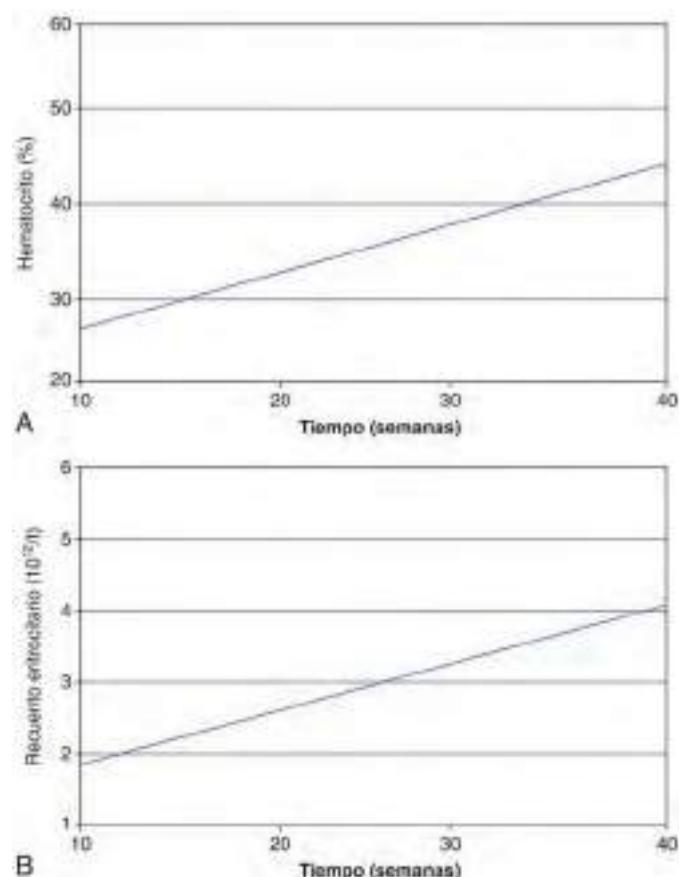


Fig. 473.3 Intervalos de referencia del hematocrito fetal (A) y del recuento eritrocitario fetal (B) mediante cordocentesis en diversas gestaciones.

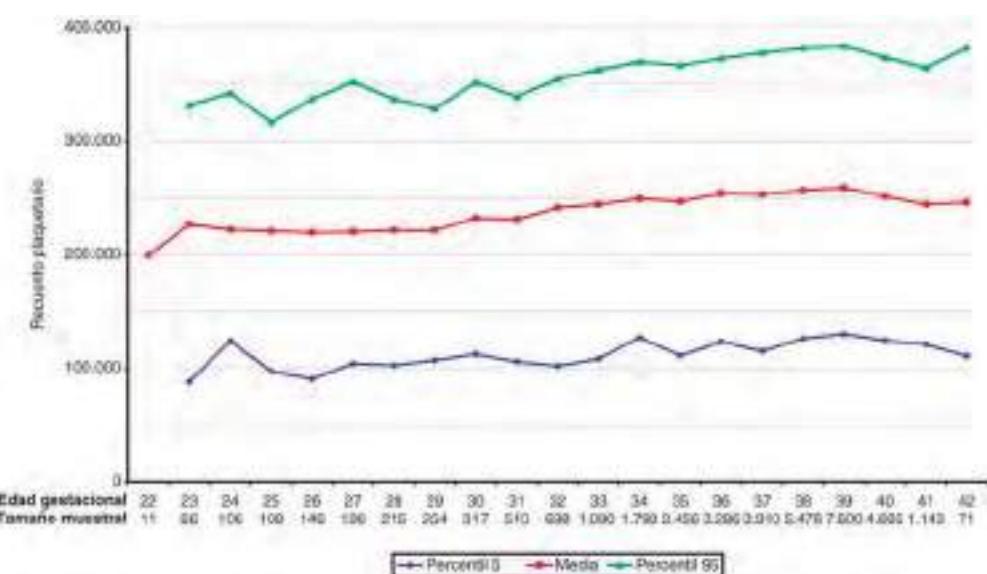


Fig. 473.4 Recuento plaquetario fetal desde la semana 22 de gestación hasta el término del embarazo. Las líneas representan el percentil 5, la media y el percentil 95. (De Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC et al: Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system, J Perinatol 29:130-136, 2009.)

la producción de eritrocitos a partir de células UFC-E porque induce la supervivencia y la proliferación de los eritroblastos. La EPO se une a receptores específicos en la superficie de precursores eritroides diferenciados y su expresión es regulada por un mecanismo detector de oxígeno mediado por la familia de proteínas del factor inducible por la hipoxia (HIF). HIF-1 α y HIF-2 α están regulados por la presión parcial de oxígeno, mientras que HIF-1 β se expresa de forma constitutiva. En conjunto, las proteínas HIF mantienen la homeostasis del oxígeno y regulan la eritropoyesis al inducir la EPO en condiciones de hipoxia.

Los monocitos y macrófagos del hígado fetal producen EPO durante el 1.^{er} y 2.^o trimestres. Tras el nacimiento, el sitio anatómico de producción de EPO se traslada al riñón. Se desconoce el estímulo específico que determina este cambio de lugar, si bien podría estar relacionado con el aumento de la presión de oxígeno arterial durante el nacimiento. La modificación epigenética de la expresión de genes también podría desempeñar un papel, ya que parece que los genes hepáticos y renales de la EPO son metilados en diferente grado. Aunque en el riñón fetal humano puede encontrarse ARNm y proteína EPO, no se sabe si la producción en este órgano es importante desde un punto de vista biológico. Parece que la producción renal de EPO no es esencial para la eritropoyesis fetal normal como lo demuestran las concentraciones séricas de EPO y los hematocritos normales que se encuentran en los fetos anéfricos.

Hemoglobinas en el feto y en el recién nacido

La hemoglobina es un tetramero de 4 cadenas de *globina* con un anillo porfirínico que contiene hierro y se denomina *hemo*, unido a todas las cadenas. La interacción dinámica entre el hemo y la globina proporciona a la hemoglobina propiedades únicas para el transporte reversible de oxígeno. La molécula de hemoglobina está formada por 2 cadenas polipeptídicas de tipo alfa (α) y 2 de tipo beta (β), cada una de las cuales está unida a un grupo hemo. Los complejos de los genes de las globinas α y β están situados en los cromosomas 16 y 11, respectivamente (fig. 473.5). Hay dos genes de la globina β y cuatro de la globina α . En el interior de los eritrocitos de un embrión en fases tempranas, un feto, un niño y el adulto normalmente se pueden detectar seis hemoglobinas diferentes (fig. 473.6): las hemoglobinas **embrionarias** (Gower-1, Gower-2 y Portland), la **hemoglobina fetal** (HbF) y las **hemoglobinas del adulto** (HbA y HbA₂). La movilidad electroforética de las diversas hemoglobinas varía dependiendo de su estructura química.

La expresión y las relaciones cuantitativas entre las hemoglobinas están determinadas por complejos procesos del desarrollo. La expresión de las cadenas de las globinas es específica de cada una de las fases del desarrollo y se produce mediante dos cambios en las hemoglobinas, mediados principalmente por modificaciones de los genes de la globina β que se

expresan. Hay cinco genes de cadenas de globina de tipo β funcionantes: una embrionaria (*HBE1*), dos fetales (*HBG1*, *HBG2*) y dos del adulto (*HBD*, *HBB*), y tres genes de cadenas de globina de tipo α : una embrionaria (*HBZ*) y dos del adulto (*HBA1*, *HBA2*). Las células eritroides primitivas expresan, fundamentalmente, globinas embrionarias. El primer cambio de las globinas β tiene lugar, aproximadamente, a las 6 semanas de gestación y da lugar a la globina fetal (*HBG*), lo que coincide con el inicio de la hematopoyesis definitiva. La principal hemoglobina del feto (HbF) está formada por dos cadenas de globina α y dos γ ($\alpha_2\gamma_2$). El segundo cambio de globina es responsable de la expresión de la principal hemoglobina de un adulto normal (HbA), formada por dos cadenas polipeptídicas α y 2 β ($\alpha_2\beta_2$) y se expresa por primera vez hacia la mitad de la gestación. Un regulador fundamental del cambio de la hemoglobina fetal a la del adulto es el factor de transcripción *BCL11A*, que se une al gen de la globina β y actúa silenciando la expresión de la globina γ , por tanto, de la HbF.

Hemoglobinas embrionarias

La sangre de los embriones de pocos días contiene dos hemoglobinas que migran lentamente, denominadas *Gower-1* y *Gower-2*, así como la *Hb Portland*, cuya movilidad es similar a la de la HbF. Las cadenas zeta (ζ) de la Hb Portland y la Hb Gower-1 tienen una estructura muy similar a la de las cadenas α . Las dos hemoglobinas Gower contienen la cadena polipeptídica globina épsilon (ϵ), similar a la cadena β . La Hb Gower-1 posee una estructura $\zeta_2\epsilon_2$, mientras que la Hb Gower-2 posee $\alpha_2\epsilon_2$. La Hb Portland tiene la estructura $\zeta_2\gamma_2$. En los embriones de hasta 6 semanas de gestación, las hemoglobinas predominantes son las Gower, pero ya no se pueden detectar el tercer mes de gestación.

Hemoglobina fetal

A las 6-8 semanas de gestación, la HbF ($\alpha_2\gamma_2$) es la hemoglobina predominante; hacia la 24.^a semana representa el 90% de la hemoglobina total. La HbF disminuye algo el tercer trimestre y representa el 70-80% de la hemoglobina total. La producción de HbF disminuye con rapidez después del nacimiento (fig. 473.7) y a los 6-12 meses de vida alcanza las concentraciones adultas de <2%. El conocimiento de la base molecular del cambio de la hemoglobina fetal a la del adulto tiene interés por los beneficios terapéuticos para los pacientes con talasemia β y enfermedad drepanocítica, cuya gravedad clínica mejora con una pequeña elevación de la HbF. No se han aclarado por completo los mecanismos exactos mediante los cuales BCL11A reprime la HbF, aunque se han identificado potenciadores de BCL11A específicos de las células eritroides, que son posibles dianas para la inducción terapéutica de la HbF.

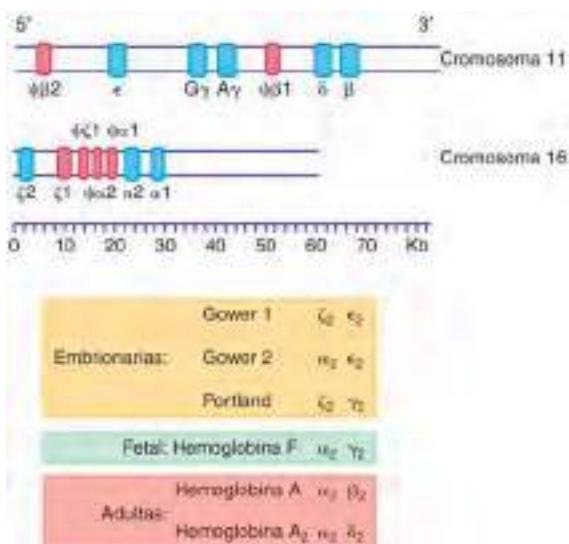


Fig. 473.5 Organización de los genes de las globinas. La línea inferior refleja la escala en kilobases. El segmento superior representa los genes de la globina de tipo β del cromosoma 11 y el segmento inferior, los genes de tipo α del cromosoma 16. Las regiones del gen que codifican las principales proteínas globina se muestran como segmentos azules y las regiones que codifican seudogenes («γ», remanentes no expresados) se representan como segmentos rosas. Se muestra la composición de las hemoglobinas embrionarias, fetal y del adulto. α , alfa; β , beta; γ , gamma; δ , delta; ϵ , épsilon; ζ , zeta.

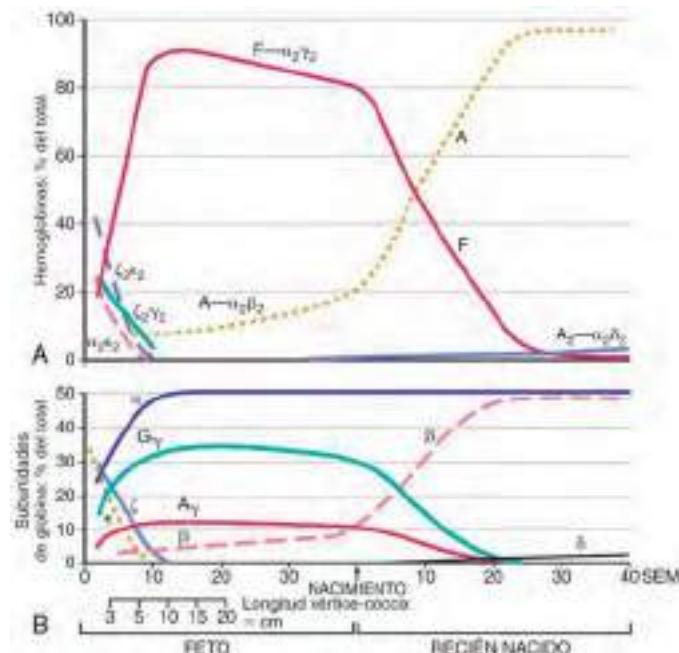


Fig. 473.6 Cambios de los tetrámeros de la hemoglobina (A) y de las subunidades de globina (B) durante el desarrollo humano, desde el embrión hasta la primera infancia. (De Polin RA, Fox WW: Fetal and neonatal physiology, ed 2, Philadelphia, 1998, Saunders, p 1769.)

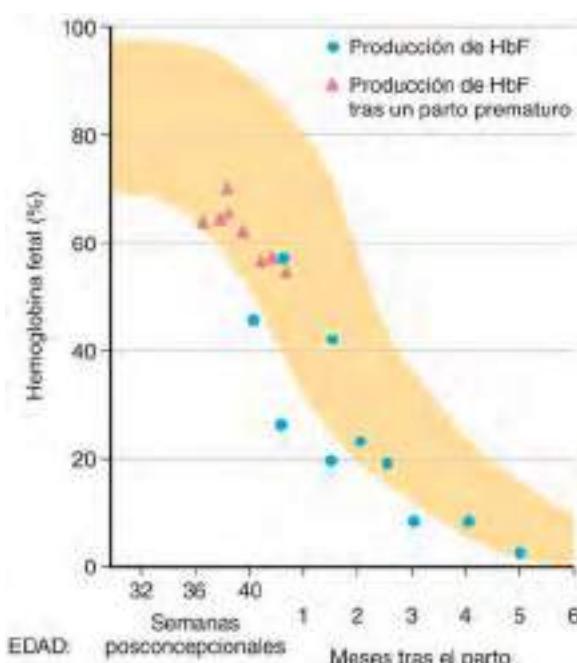


Fig. 473.7 Cambios prenatales y posnatales de los porcentajes de hemoglobina total correspondientes a la hemoglobina fetal (HbF) (amarillo). Los triángulos representan la producción posnatal de reticulocitos de los recién nacidos prematuros y los círculos, la producción posnatal de reticulocitos de la sangre del cordón de los recién nacidos a término. (De Brown MS: *Fetal and neonatal erythropoiesis*. En Stockman JA, Pochedly C, editors: *Development and neonatal hematology*, New York, 1988, Raven Press.)

Hemoglobinas del adulto

Hacia la 24.^a semana de gestación, la HbA representa el 5-10% de la hemoglobina total y aumenta continuamente, de forma que al final del embarazo la HbA es de alrededor del 30% de la hemoglobina total. A los 6-12 meses de edad se alcanzan las concentraciones de HbA de los adultos. El componente menor de la hemoglobina del adulto, la HbA₂, contiene cadenas delta (δ), por lo que su estructura es $\alpha_2\delta_2$. En el momento del nacimiento, la proporción de HbA₂ es <1%, pero a los 12 meses está en su nivel normal, el 2-3,4%. Durante el resto de la vida, el cociente normal entre HbA y HbA₂ es de alrededor de 30:1.

Alteraciones de la hemoglobina asociadas a enfermedad

La concentración de HbF puede estar elevada en las hemoglobinopatías, la persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal y los síndromes de insuficiencia de la médula ósea, o puede asociarse a eritropoyesis de estrés. Puesto que la concentración de HbF está elevada durante el primer año de vida, es importante conocer su patrón normal de reducción progresiva (v. figs. 473.6 y 473.7). Dos trastornos debidos a mutaciones del gen de la globina β (HBB), la talasemia β y la enfermedad drepanocítica, se vuelven sintomáticos después del nacimiento, cuando disminuye la expresión de la globina γ fetal y aumenta la globina β adulta. En estos dos trastornos, las concentraciones de HbF se mantienen elevadas hasta la infancia y después. En los pacientes con el tipo más grave, la talasemia β^0 , la HbF es la única hemoglobina que se produce excepto por una pequeña cantidad de HbA₂. En el otro extremo del espectro, en los pacientes con rasgo talasémico β , la disminución posnatal de la HbF se retrasa y pueden persistir concentraciones ligeramente elevadas de HbF (>2%) durante toda la vida. Los pacientes con enfermedad drepanocítica, que también tienen una mutación del gen HBB, habitualmente tienen concentraciones elevadas de HbF que van del 5% al 30% aproximadamente. Por el contrario, en los síndromes de talasemia α no es característica la elevación de la HbF, aunque se pueden encontrar tetrameros de cadenas γ (Hb γ_4 o Barts) en el período neonatal. Puesto que las cadenas de globina α se expresan en la hemoglobina fetal y adulta, 4 mutaciones del gen α que llevan a delecciones funcionales no son compatibles con la vida. Los fetos mueren durante la vida intrauterina o poco después del nacimiento por anemia grave e hidropesía fetal. La herencia de solo un gen normal de los 4 ($\alpha^-/-$) produce **enfermedad por hemoglobina H**, que habitualmente se asocia a anemia moderada. La herencia de 2 o 3 genes α normales da lugar al rasgo o el estado de portador, respectivamente, de la **talasemia α** .

La persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal (HPFH) es una enfermedad genética benigna causada por delecciones heterocigotas o sustituciones de nucleótidos en regiones del locus de la globina β que regulan la transcripción de *HBG1* y *HBG2*, lo que causa niveles de expresión de HbF pancestálicas del 30% de las hemoglobinas totales aproximadamente. Los pacientes con HPFH no tienen anemia. Los recién nacidos prematuros tratados con EPO humana recombinante generan mayor cantidad de HbF durante la eritropoyesis activa. En muchas enfermedades asociadas a alteraciones hematológicas, como anemias hemolíticas, leucemia y síndromes de insuficiencia medular, como la anemia de Blackfan-Diamond, se producen también elevaciones moderadas de HbF.

La alteración de la concentración normal de HbA₂ (2-3,4%) es rara en el adulto. En la mayoría de las personas con rasgo talasémico β y en los pacientes con anemias megaloblásticas secundarias a deficiencias de vitamina B₁₂ o ácido fólico se encuentran valores >3,4%. En enfermos con anemia ferropénica (v. cap. 482) y con talasemia α (v. cap. 489.10) se observan valores menores de lo normal de HbA₂.

VIDA MEDIA DE LOS ERITROCITOS FETALES Y DEL RECIÉN NACIDO

En general, la concentración máxima del hematocrito durante la vida se encuentra en el momento del parto y el hematocrito mínimo aparece en el valle fisiológico que se produce 8-10 semanas después del nacimiento. Se ha sugerido que un componente importante es la menor vida de los eritrocitos fetales y neonatales. La duración media de la vida de los eritrocitos en los adultos normales es de, aproximadamente, 120 días. Hace tiempo se estimó que la vida de los eritrocitos fetales y neonatales era mucho menor, habiéndose sugerido un promedio de 60-90 días en estudios realizados con eritrocitos marcados con cromo (⁵¹Cr). Sin embargo, nuevos estudios indican que la vida media de los eritrocitos fetales/neonatales es parecida a la de los adultos. Una posible explicación de este proceso activo es la **neocitólisis**, que es la eliminación activa de los eritrocitos jóvenes que se generaron en condiciones de hipoxia relativa, tras unas condiciones de normoxia o hiperoxia. También se ha sugerido que este proceso es la explicación del valle fisiológico que se observa en los recién nacidos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 474
Las anemias
Courtney D. Thorngrove

La **anemia** se define como una reducción de la concentración de **hemoglobina** o del volumen de eritrocitos (ERI) por debajo de los valores registrados en las personas sanas. Los valores «normales» de hemoglobina y hematocrito (volumen de eritrocitos concentrados) varían considerablemente en función de la edad y el sexo (tabla 474.1). También existen diferencias raciales, con valores significativamente inferiores en los niños afroamericanos respecto a los niños blancos no hispanos de la misma edad (tabla 474.2). La anemia es un problema de salud significativo a nivel global en niños y mujeres en edad fértil (figs. 474.1 y 474.2).

Las adaptaciones fisiológicas a la anemia consisten en aumento del gasto cardíaco, de la extracción de oxígeno (aumento de la diferencia arteriovenosa de oxígeno) y derivación del flujo sanguíneo hacia los órganos y tejidos vitales. Además, la concentración de 2,3-difosfoglicerato en el eritrocito se eleva. La «desviación a la derecha» resultante de la curva de disociación del oxígeno, con disminución de la afinidad de la hemoglobina por este, permite una transferencia más completa del oxígeno a los tejidos. Esta misma desviación de la curva de disociación del oxígeno puede observarse también a gran altitud. El aumento de la concentración de eritropoyetina (EPO) y el consiguiente aumento de la producción de eritrocitos por la médula ósea también ayudan a la adaptación del organismo.

HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Al igual que con cualquier otra enfermedad, durante la evaluación de un niño con anemia resulta fundamental obtener una historia clínica detallada y realizar una exploración física minuciosa. Entre los datos importantes para la historia clínica se encuentran la edad, el sexo, la raza, el origen étnico, la

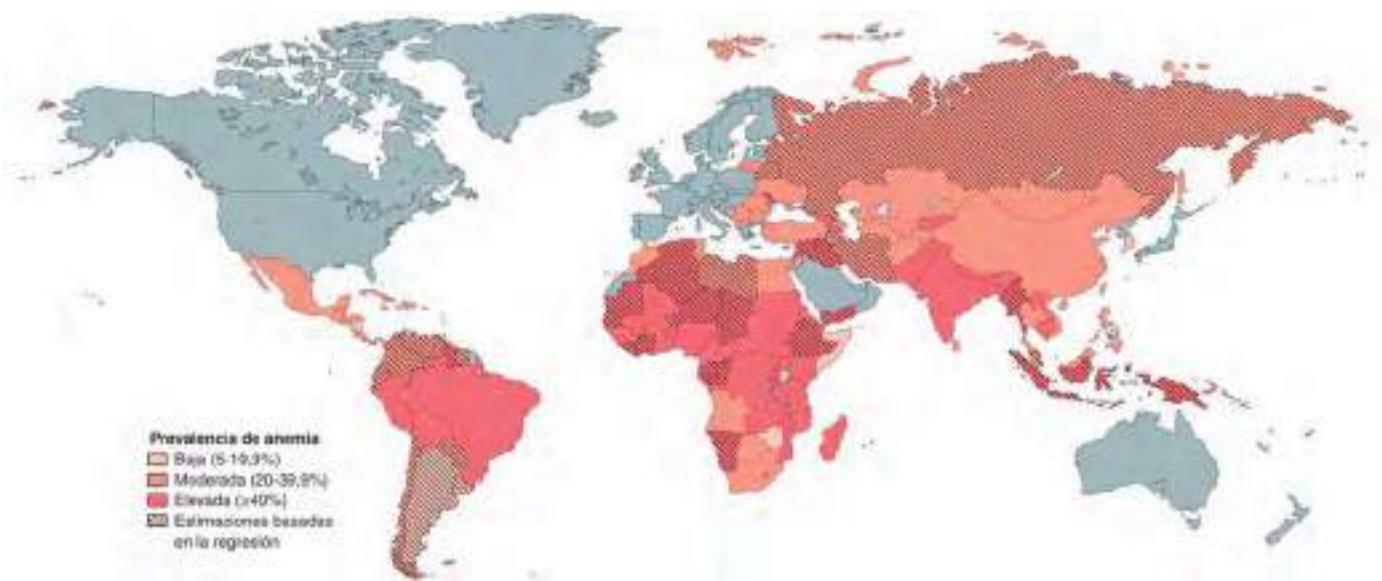


Fig. 474.1 Prevalencia global de la anemia en niños de edad preescolar (0-5 años). (Adaptada de Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. En WHO global database on anaemia, Geneva, 2008, World Health Organization.)

Tabla 474.1 Valores normales de la media y del límite inferior de la hemoglobina, el hematocrito y el volumen corpuscular medio

EDAD (años)	HEMOGLOBINA (g/dl)		HEMATOCRITO (%)		VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO (μm^3)	
	Media	Límite inferior	Media	Límite inferior	Media	Límite inferior
0,5-1,9	12,5	11,0	37	33	77	70
2-4	12,5	11,0	38	34	79	73
5-7	13,0	11,5	39	35	81	75
8-11	13,5	12,0	40	36	83	76
12-14 mujer	13,5	12,0	41	36	85	78
12-14 varón	14,0	12,5	43	37	84	77
15-17 mujer	14,0	12,0	41	36	87	79
15-17 varón	15,0	13,0	46	38	86	78
18-49 mujer	14,0	12,0	42	37	90	80
18-49 varón	16,0	14,0	47	40	90	80

De Brugnara C, Oski FJ, Nathan DG: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*, ed 7, Philadelphia, 2009, Saunders, p 456.

Tabla 474.2 Valores de hemoglobina del estudio NHANES III en niños blancos no hispanos y en niños afroamericanos de 2-18 años*

EDAD (años)	BLANCOS NO HISPANOS		AFROAMERICANOS	
	Media	-2 DT	Media	-2 DT
2-5	12,21	10,8	11,95	10,37
6-10	12,87	11,31	12,40	10,74
11-15 varón	13,76	11,76	13,06	10,88
11-15 mujer	13,32	11,5	12,61	10,85
16-18 varón	15,00	13,24	14,18	12,42
16-18 mujer	13,39	11,61	12,37	10,37

*El tamaño muestral es 5.142 (blancos, 2.264; afroamericanos, 2.878).

DT, desviación típica; NHANES-III, Third National Health and Nutrition Examination Survey.

Adaptada de Robbins EB, Blum S: Hematologic reference values for African American children and adolescents, *Am J Hematol* 82:611-614, 2007.

dieta, las medicaciones, las enfermedades crónicas, las infecciones, los viajes y las exposiciones. También son importantes los antecedentes familiares de anemia y patologías asociadas (p. ej., esplenomegalia, ictericia o aparición temprana de litiasis biliar). A menudo son pocos los síntomas o signos debidos únicamente a la disminución de la hemoglobina, en especial cuando la anemia evoluciona lentamente. Los hallazgos clínicos generalmente no son aparentes hasta que la concentración de hemoglobina no desciende a valores <7-8 g/dl. Entre las características clínicas se encuentran la palidez, el insomnio, la irritabilidad y la disminución de la tolerancia al ejercicio. La palidez puede afectar a la lengua, los lechos ungueales, la conjuntiva, las palmas o los pliegues palmares. A menudo cursa con un soplo relacionado con el flujo sanguíneo. Si la anemia es grave, con independencia de su etiología, termina por aparecer debilidad, taquipneea, disnea con el ejercicio, taquicardia, dilatación cardíaca e insuficiencia cardíaca de alto gasto. Los hallazgos físicos poco habituales relacionados con ciertas etiologías particulares subyacentes se discuten en detalle en las secciones que describen las enfermedades asociadas y en la tabla 474.3.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Entre las pruebas iniciales debe evaluarse la hemoglobina, el hematocrito y los índices ERI, así como el recuento leucocitario (LEU) con la fórmula leucocitaria, el recuento plaquetario y de reticulocitos, y el estudio de extensiones de sangre periférica. La necesidad de pruebas complementarias

adicionales depende de la historia clínica, la exploración física y los resultados de las pruebas iniciales.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La anemia no es una entidad específica sino el resultado de múltiples procesos patológicos subyacentes. Con el fin de reducir las posibilidades diagnósticas, las anemias pueden clasificarse en función de criterios morfológicos y/o fisiológicos (fig. 474.3).

Las anemias pueden clasificarse desde el punto de vista morfológico en función del tamaño de los ERI (volumen corpuscular medio [VCM]) y de su aspecto microscópico. Las anemias pueden clasificarse como *microcíticas*, *normocíticas* o *macrocíticas*, si el VCM es bajo, normal o alto, respectivamente. El tamaño de los hematíes también cambia con la edad y, antes de establecer un diagnóstico, deben reconocerse los cambios del VCM normales con el desarrollo (v. tabla 474.1). En el estudio de las extensiones de sangre periférica, a menudo se observan cambios en el aspecto de los hematíes que ayudan aún más a establecer la categoría diagnóstica (fig. 474.4) y tabla 474.4. En las secciones posteriores se describen los detalles de los cambios morfológicos asociados con ciertas enfermedades.



Fig. 474.2 Causas de anemia en los países con poblaciones de ingresos medios o bajos. (De Balajaran Y, Ramakrishnan U, Özaltin E, et al: Anaemia in low-income and middle-income countries. Lancet 378:2123-2134, 2011, Fig. 3.)

Las anemias también pueden clasificarse en función de criterios fisiológicos. Las dos categorías principales son la **disminución de la producción** y una **mayor destrucción** (o **pérdida**). Los dos grupos no son siempre mutuamente excluyentes. La disminución de la producción eritrocitaria puede ser consecuencia de una eritropoyesis ineficaz o de una eritropoyesis insuficiente de modo completo o relativo. El aumento de la destrucción o pérdida puede ser secundario a hemólisis, secuestro o hemorragia. El porcentaje o el número absoluto de reticulocitos en sangre periférica sirve para diferenciar ambas categorías fisiológicas. El porcentaje normal de reticulocitos en sangre periférica en relación con el número total de eritrocitos es, durante la mayor parte de la infancia, de alrededor del 1%, con un número absoluto de reticulocitos de 25.000-75.000/mm³. En caso de anemia, debería aumentar la producción de EPO y el número absoluto de reticulocitos. Un número de reticulocitos normal o bajo representa, por lo general, una respuesta inadecuada a la anemia, que se asocia con una insuficiencia relativa de la médula ósea o una eritropoyesis ineficaz. Una cifra elevada de reticulocitos indica que la respuesta de la médula ósea es normal en el contexto de un cuadro de destrucción mantenida de hematíes (hemólisis), secuestro o pérdida (hemorragia).

La figura 474.3 proporciona un abordaje útil para valorar las causas comunes de anemia en los pacientes pediátricos. Los niños con **anemia microcítica** y recuento reticulocitario normal o bajo con frecuencia presentan defectos en la maduración eritroide o una eritropoyesis ineficaz. La causa más frecuente es la **ferropenia** (v. cap. 482). El **rastro talasémico** constituye el principal diagnóstico diferencial cuando se sospecha ferropenia (v. cap. 489). En la tabla 482.1 (v. cap. 482) se exponen las diferencias entre ambas entidades. También deben considerarse las enfermedades crónicas o inflamatorias (que con mayor frecuencia son normocíticas), el saturnismo y las anemias sideroblásticas, que se exponen en otros capítulos. La microcitosis y la elevación del recuento reticulocitario se asocian con síndromes talasémicos y hemoglobina C y E (v. cap. 489). Se debe destacar que las talasemias y las hemoglobinopatías se observan con mayor frecuencia en pacientes de países del Mediterráneo, Oriente Próximo, África o Asia.

La **anemia normocítica** con recuento reticulocitario bajo es la característica de un gran número de anemias. La **anemia de las enfermedades crónicas/inflamatorias** suele ser normocítica (v. cap. 482). La anemia asociada con la insuficiencia renal, causada principalmente por la producción reducida de EPO, invariablemente se encuentra asociada con signos clínicos y de laboratorio de enfermedad renal grave. La producción disminuida o ausente de ERI secundaria a eritroblastopenia transitoria de la infancia, infecciones, fármacos o endocrinopatías suele producir anemia normocítica, al igual que la infiltración tumoral de la médula ósea. En el caso de una neoplasia o leucemia invasiva, pueden encontrarse LEU anormales o células tumorales junto a trombocitopenia o recuentos leucocitarios elevados o reducidos. La hemorragia aguda, el hiperesplenismo y la anemia diseritropoyética congénita de tipo II también cursan con anemia normocítica (v. cap. 479).

En los niños con anemia normocítica y una respuesta reticulocitaria apropiada (elevada), la anemia suele ser secundaria a una hemorragia, a hiperesplenismo o a una hemólisis activa. En los trastornos hemolíticos, la reticulocitosis, la hiperbilirrubinemia indirecta y el aumento de la lactato deshidrogenasa son indicadores de la destrucción acelerada de los

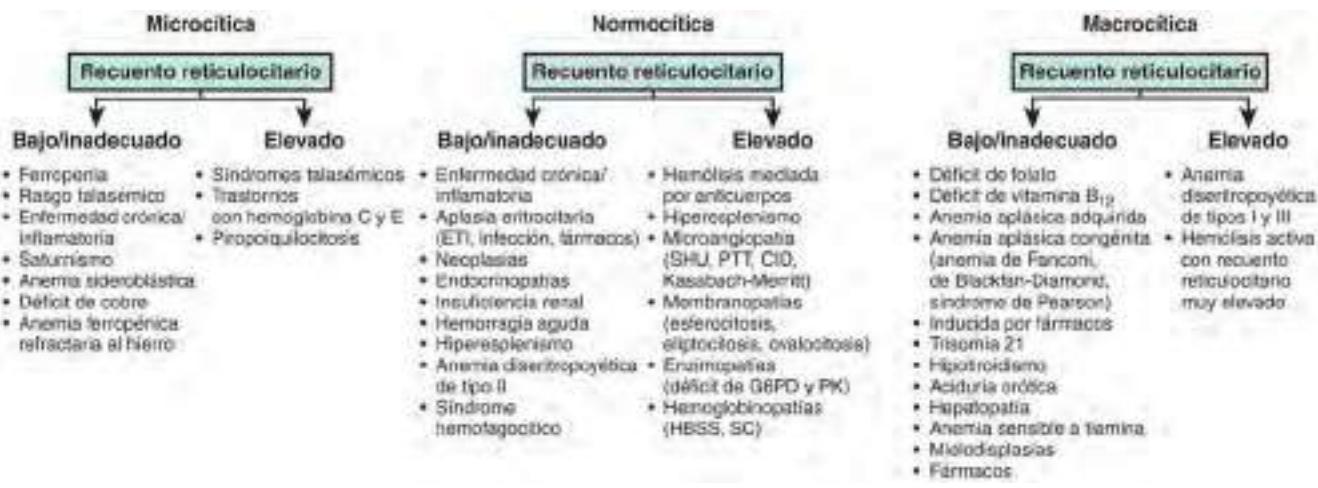


Fig. 474.3 Diagnóstico de la anemia en función del volumen corpuscular medio (VCM) y del recuento reticulocitario. (Adaptada de Brunetti M, Cohen J: The Harriet Lane handbook, ed 17, Philadelphia, 2005, Elsevier Mosby, p 338.)

Tabla 474.3 Hallazgos físicos en la evaluación de la anemia

SISTEMA	OBSERVACIÓN	SIGNIFICADO
Piel	Hiperpigmentación Manchas café con leche Vitílico Albinismo oculocutáneo parcial Ictericia Petequias, púrpura Exantema eritematoso Exantema en mariposa	Anemia de Fanconi, disqueratosis congénita Anemia de Fanconi Deficiencia de vitamina B ₁₂ Síndrome de Chédiak-Higashi Hemólisis, hepatitis Infiltración de la médula ósea, hemólisis autoinmune con trombocitopenia autoinmune, síndrome hemolítico urémico Parvovirus, virus de Epstein-Barr Lupus eritematoso sistémico
Cabeza	Abombamiento del frontal Microcefalia	Talasemia mayor, ferropenia grave, hematoma subdural crónico Anemia de Fanconi Síndrome de Blackfan-Diamond
Ojos	Microftalmia Retinopatía Atrofia óptica, ceguera Bloqueo de la glándula lagrimal Anillo de Kayser-Fleischer Esclerótica azul	Anemia de Fanconi Hemoglobina SS, enfermedad SC Osteopetrosis Disqueratosis congénita Enfermedad de Wilson Ferropenia
Oídos	Sordera	Osteopetrosis
Boca	Glositis Estomatitis angular Labio o paladar hendido Pigmentación Telangiectasias Leucoplaquia	Deficiencia de vitamina B ₁₂ , ferropenia Ferropenia Síndrome de Blackfan-Diamond Síndrome de Peutz-Jeghers (hemorragia intestinal) Síndrome de Osler-Weber-Rendu (hemorragia) Disqueratosis congénita
Tórax	Tórax en escudo o pezones muy separados Soplo	Síndrome de Blackfan-Diamond Endocarditis; hemólisis por válvula protésica
Abdomen	Hepatomegalia Esplenomegalia Nefromegalía Ausencia de riñón	Hemólisis, tumor infiltrativo, enfermedad crónica, hemangioma, colecistitis Hemólisis, enfermedad falciforme (temprana), talasemia, paludismo, linfoma, virus de Epstein-Barr, hipertensión portal, síndromes hemofagocíticos Anemia de Fanconi Anemia de Fanconi
Extremidades	Ausencia de pulgares Hipoplásia de la eminencia tenar: pulgar trifalángico Uñas en cucharilla Línea de Beau (uñas) Línea de Mees (uñas) Uñas distróficas Edema	Anemia de Fanconi Síndrome de Blackfan-Diamond Ferropenia Intoxicación por metales pesados, enfermedad grave Metales pesados, enfermedad grave, anemia falciforme Disqueratosis congénita Enteropatía con pérdida de proteínas inducida por la leche con ferropenia, insuficiencia renal
Recto	Hemorroides Heces positivas para hemo	Hipertensión portal Hemorragia intestinal
Sistema nervioso	Irritabilidad, apatía Neuropatía periférica Demencia Ataxia, signos de las columnas posteriores Accidente cerebrovascular	Ferropenia Deficiencia de vitaminas B ₁ y B ₁₂ , saturnismo Deficiencia de vitaminas B ₁₂ y E Deficiencia de vitaminas B ₁₂ y E Anemia falciforme, hemoglobinuria paroxística nocturna

Adaptada de Scott JP: Hematology. En Behrman RE, Kliegman RM, editors. Nelson essentials of pediatrics, ed 2, Philadelphia, 1994, Saunders, p 520.

hemáties. Muchas causas de hemólisis se deben a enfermedades extrínsecas (generalmente adquiridas) o intrínsecas (generalmente congénitas) de los eritrocitos. Las alteraciones morfológicas de los ERI (p. ej., esferocitos, células falciformes, microangiopatía) identificadas en las extensiones de sangre periférica suelen ayudar a confirmar la causa de la hemólisis.

En ocasiones, la anemia observada en los niños con células sanguíneas macrocíticas es megaloblástica debido a una alteración de la síntesis de ADN y del desarrollo nuclear (v. cap. 481). En las **anemias megaloblásticas**, las extensiones de sangre periférica contienen grandes macroovalocitos y a menudo se encuentra también hipersegmentación de los núcleos de los neutrófilos. Las principales causas de anemia megaloblástica son la deficiencia

de folato, la deficiencia de vitamina B₁₂ y ciertos errores innatos raros del metabolismo. Las anemias aplásicas adquiridas y congénitas (síndromes de Blackfan-Diamond y de Fanconi) y el hipotiroidismo cursan con **anemia macrócritica** con recuento reticulocitario bajo o normal. Los pacientes con trisomía 21 presentan células macrocíticas, aunque generalmente no se acompañan de anemia. Un VCM elevado y reticulocitos pueden observarse en las anemias diseritropoyéticas congénitas de tipo I y III, así como en situaciones en las que la hemólisis provoca una producción tan grande de hematías jóvenes que el VCM medio es anormalmente alto.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

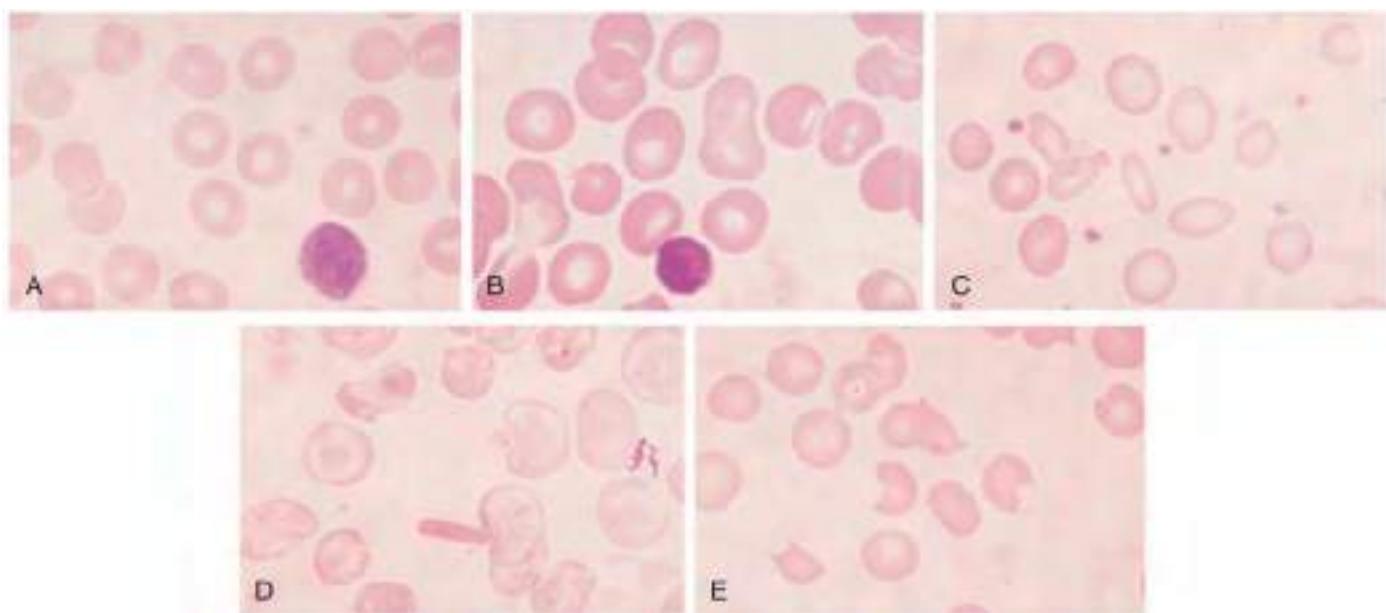


Fig. 474.4 Alteraciones morfológicas de los eritrocitos. **A**, Células normales. **B**, Macrocitos (deficiencia de folato o de vitamina B₁₂). **C**, Microcitos hipocrómicos (deficiencia de hierro). **D**, Dianocitos (enfermedad de HbCC). **E**, Esquistocitos (síndrome hemolítico urémico). (Por cortesía del Dr. E. Schwartz.)

Tabla 474.4 Hallazgos morfológicos en la sangre periférica en varias anemias

MICROCITOS	PUNTEADO BASÓFILO
Feropenia	Talasemia
Talasemias	Saturnismo
Toxicidad por plomo	Mielodisplasia
Anemia de las enfermedades crónicas	
MACROCITOS	FRAGMENTOS DE ERI, ESQUISTOCITOS, CRENOCTOS
Recién nacidos	Coagulación intravascular diseminada
Deficiencia de vitamina B ₁₂ o folato	Síndrome hemolítico urémico
Anemia de Blackfan-Diamond	Púrpura trombocitopénica trombótica
Anemia de Fanconi	Síndrome de Kasabach-Merritt
Anemia aplásica	Hemólisis traumática
Enfermedad hepática	Uremia
Síndrome de Down	Enfermedad hepática
Hipotiroidismo	
ESFEROCITOS	NEUTRÓFILOS HIPERSEGMENTADOS
Esféricosis hereditaria	Deficiencia de vitamina B ₁₂ o folato
Anemia hemolítica inmunitaria (neonatal o adquirida)	
Hiperesplenismo	
DREPANOCITOS	BLASTOS
Anemias drepanocíticas	Leucemia (LLA o LMA)
Enfermedad SS	Infección grave (infrecuente)
Enfermedad SC	Leucopenia, trombocitopenia
Talasemia Sβ ⁺	Anemia de Fanconi
Talasemia Sβ ⁰	Anemia aplásica
ELIPTOCITOS	Leucemia
Eliptocitos hereditaria	Histiocitosis hemofagocítica
Feropenia	
Anemia megaloblastica	
DIANOCITOS	CUERPOS DE HOWELL-JOLLY
Hemoglobinas (especialmente, hemoglobina C, SC y talasemia)	Asplenia, hiposplenia
Enfermedad hepática	Feropenia grave
Xerocitosis	

LLA, leucemia linfocítica aguda; LMA, leucemia mieloide aguda.

De Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al., editors: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis*, Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 37-7, p 666).

Sección 2

Anemias por producción inadecuada

Capítulo 475

Anemia hipoplásica congénita (anemia de Blackfan-Diamond)

Courtney D. Thornburg

La anemia de Blackfan-Diamond (ABD) es un **síndrome** congénito infrecuente, que cursa con **insuficiencia de la médula ósea** y que suele volverse sintomático en la infancia temprana. Más del 90% de los casos se manifiesta en el primer año de vida, aunque en algunas ocasiones se diagnostica en una infancia más tardía. El trastorno se caracteriza por anemia, generalmente normocrómica y macrocítica, reticulocitopenia y deficiencia o ausencia de precursores eritroides en una médula ósea que, por lo demás, muestra una celularidad normal. Hasta el 50% de los individuos afectados presenta alteraciones extrahematopoyéticas adicionales.

ETIOLOGÍA

Las mutaciones asociadas a la ABD se identificaron inicialmente en 1997 en *RPS19*, un gen que codifica una proteína componente de la subunidad pequeña 40S del ribosoma. Estas mutaciones de *RPS19*, todas de herencia dominante, se encontraron aproximadamente en el 25% de los pacientes. Se han identificado otros genes de proteínas de los ribosomas (RP), cada uno de los cuales codifica una proteína distinta de la subunidad pequeña (40S) o grande (60S) del ribosoma. Se identificaron mutaciones en los genes de las RP hasta en el 70% de los casos, en la mayoría con herencia autosómica dominante. Se siguen identificando y describiendo nuevas mutaciones. Puesto que la mayor parte de las mutaciones causales están en los genes de las RP, este trastorno se suele denominar **ribosomopatía**.

También se ha implicado en la ABD a *GATA1*, un gen no relacionado con las RP. Las mutaciones de *GATA1* se heredan con un patrón recesivo ligado a X y habitualmente no producen manifestaciones extrahematopoyéticas. No está claro si estas dos vías, una vinculada con la disfunción del ribosoma y la otra, con una alteración de la producción de *GATA1*, provocan de forma independiente el mismo fenotipo o, como alternativa, si la ABD se relaciona con una sola vía que condiciona vinculaciones funcionales entre los ribosomas y *GATA1* (fig. 475.1).

EPIDEMIOLOGÍA

La ABD afecta, aproximadamente, a unos 7 individuos por millón de nacidos vivos. Se trata de un trastorno autosómico dominante, aunque pueden demostrarse también otros patrones de herencia. Es interesante que existe una notable diversidad fenotípica en la ABD, incluso en familias que comparten la misma mutación, lo que sugiere que algunos modificadores genéticos adicionales influyen en la expresión fenotípica de la enfermedad. Las recomendaciones de consenso internacionales sugieren aplicar el diagnóstico de ABD «no clásica» a los familiares que son portadores de una mutación conocida y a aquellos que no tienen ninguna mutación conocida, pero presentan una alteración asociada o una anomalía analítica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hacia los 2-6 meses de vida se desarrolla una intensa anemia, que en ocasiones puede aparecer más tarde. Aproximadamente, el 25% de los pacientes presenta anemia al nacer y en pocos casos se encuentra hidropesía fetal; el 92% de los casos se diagnostica durante el primer año de vida. Aproximadamente, el 40-50% de los pacientes presenta malformaciones congénitas y en el 25% de los pacientes con ABD se encuentra más de una malformación (tabla 475.1). Las alteraciones más comunes son las craneofaciales (50%

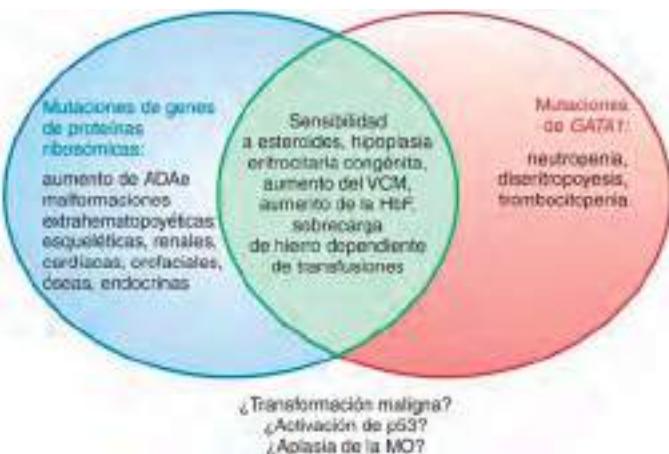


Fig. 475.1 Fenotipos comunes y específicos en la aplasia eritrocitaria causada por mutaciones de los genes de las RP y de *GATA1*. ADAe, actividad de adenosina desaminasa eritrocitaria; HbF, hemoglobina fetal; MO, médula ósea; VCM, volumen corpuscular medio. (Adaptada de Weiss MJ, Mason PJ, Bessler M: What's in a name? J Clin Invest 122:2346-2349, 2012.)

Tabla 475.1 Malformaciones congénitas observadas en la anemia de Blackfan-Diamond

TIPO/LOCALIZACIÓN	MALFORMACIONES
Craneofaciales	Hipertelorismo Puente nasal ancho y plano Paladar hendido Paladar ojival Microcefalia Micrognatia Microtia Orejas de implantación baja Línea del cabello baja Ptosis
Oculares	Glaucoma congénito Estrabismo Pliegues epicánticos Cataratas congénitas
Cuello	Cuello corto Cuello alado Deformidad de Sprengel Deformidad de Klippel-Feil
Pulgares	Trifalángicos Dobles o bífidos Hipoplásicos Eminencia tenar plana Ausencia de arteria radial
Urogenitales	Ausencia de riñón Riñón en herradura Hipopspadias
Cardíacas	Comunicación interventricular Comunicación interauricular Coartación aórtica Malformaciones cardíacas complejas
Otras	Bajo peso al nacer Talla corta Sindactilia Dificultades para el aprendizaje

Hay malformaciones múltiples, habitualmente craneofaciales, hasta en el 25% de los pacientes afectados. Tiene, al menos, 1 malformación el 40-50%.

De Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al: Diagnosing and treating Diamond-Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference, Br J Haematol 142[6]:859-876, 2008 (Table IV).

de los casos), entre las cuales se encuentran la nariz aplana y el paladar ojival. Las malformaciones esqueléticas, sobre todo del miembro superior y la mano, se describen en el 30%. Las alteraciones del pulgar, como el aplanamiento de la eminencia tenar y los pulgares trifalángicos, pueden ser bilaterales o unilaterales. El pulso radial puede encontrarse ausente. También se han identificado alteraciones urogenitales (38%), cardíacas (30%), oculares y musculosqueléticas. La talla baja es frecuente, aunque con frecuencia no está claro si es consecuencia de la propia enfermedad, de los tratamientos relacionados o de ambos factores.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los eritrocitos (ERI) suelen ser macrocíticos para la edad del paciente, aunque en las extensiones de sangre periférica no se observa la hipersegmentación de los neutrófilos ni otras características de las anemias megaloblásticas. El patrón enzimático de los eritrocitos es similar al de la población eritrocitaria «fetal» y, además, hay aumento de la hemoglobina fetal (HbF) y mayor expresión del antígeno «i». La actividad de la **adenosina desaminasa eritrocitaria** (ADAe) está aumentada en la mayoría de los pacientes con ABD, un hallazgo que ayuda a distinguir la aplasia ERI congénita de la **eritroblastopenia transitoria de la infancia** adquirida (ETI) (v. cap. 477). Como la elevación de la actividad de la ADAe no es una característica de los ERI fetales, la medición de esta enzima puede ser una ayuda especialmente útil para diagnosticar la ABD en los lactantes muy pequeños. También puede observarse trombocitosis o más raramente trombocitopenia y, a veces, neutropenia. Es característico que el recuento reticulocitario sea muy bajo, pese a la gravedad de la anemia. Los precursores eritroides de la médula ósea están muy reducidos en la mayoría de los casos, aunque los demás elementos medulares suelen ser normales. La concentración sérica de hierro es alta. A diferencia de lo que sucede en la anemia de Fanconi, no se observa ningún incremento de las roturas cromosómicas cuando se somete a los linfocitos a la acción de los agentes alquilantes. La tabla 475.2 describe los criterios diagnósticos propuestos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La anemia hipoplásica congénita debe diferenciarse de otras anemias con recuentos reticulocitarios bajos. El síndrome de la ETI a menudo es el principal diagnóstico alternativo. En la tabla 477.1 se expone una comparación útil de los hallazgos de estas enfermedades (v. cap. 477). La ETI a menudo se diferencia de la ABD por su comienzo relativamente tardío, aunque en ocasiones puede manifestarse en lactantes menores de 6 meses. La macrocitosis, las alteraciones congénitas, las características de los ERI fetales y la elevación de la ADAe se asocian generalmente con la ABD y no con la ETI.

Otros síndromes hereditarios que cursan con una insuficiencia medular macrocítica, sobre todo la **anemia de Fanconi** y el **síndrome de Shwachman-Diamond** (v. cap. 495), deberían incluirse en el diagnóstico diferencial, al igual que los síndromes mielodisplásicos. El **síndrome de Aase** incluye aplasia ERI congénita con pulgar trifalángico, cardiopatía congénita y paladar hendido. La **anemia de la enfermedad hemolítica del recién nacido** también puede tener rasgos parecidos a la ABD, dado que puede tener un curso prolongado y, en ocasiones, puede asociarse a una importante reducción de la eritropoyesis. Este tipo de anemia se resuelve de forma espontánea entre las 5 y las 8 semanas de vida. Varios tipos de enfermedad

hemolítica crónica pueden complicarse con **crisis aplásicas**, caracterizadas por reticulocitopenia y disminución del número de precursores eritroides. Esta complicación suele ocurrir pasados los primeros meses de vida y con frecuencia se relaciona con **infecciones por el parvovirus B19** (v. cap. 477). La infección intrauterina por el parvovirus B19 también puede dar lugar a una aplasia eritrocitaria pura en el lactante e incluso a una hidropsia fetal en el momento del nacimiento (v. cap. 278). Cuando se diagnostica una ABD en lactantes pequeños, es importante descartar una infección por el parvovirus B19 con una prueba de reacción en cadena de la polimerasa. También deben descartarse otras infecciones, incluyendo la infección por el VIH, así como fármacos, procesos inmunitarios y el síndrome de Pearson (v. cap. 476).

TRATAMIENTO

Los **corticoides** son el pilar principal del tratamiento y alrededor del 80% de los pacientes responden inicialmente. Dado que estos fármacos alteran el crecimiento lineal y el desarrollo físico y neurocognitivo, muchos hematólogos mantienen a los lactantes con transfusiones crónicas y retrasan el tratamiento con corticoides hasta que pasa el primer año de vida. Como prueba inicial, se administra prednisona o prednisolona en dosis de 2 mg/kg/día dividido en tres dosis. Entre 1-3 semanas después de la instauración del tratamiento, suele observarse un incremento de los precursores eritroides en la médula ósea, seguido de una reticulocitosis periférica. La hemoglobina puede alcanzar cifras normales en 4-6 semanas, aunque la tasa de respuesta es muy variable. Una vez que se ha comprobado que la concentración de hemoglobina está aumentando, puede reducirse la dosis de corticoides de manera gradual, para acabar dejando la menor dosis efectiva diaria, que se administra en una sola toma. A continuación, esta dosis puede doblarse, administrarla en días alternos y disminuirla lo más posible para mantener una concentración de hemoglobina ≥ 9 g/dl. La dosis de mantenimiento no debería superar 0,5 mg/kg/día o 1 mg/kg/día a días alternos. En algunos pacientes pueden bastar dosis de prednisona muy pequeñas, de tan solo 2,5 mg dos veces por semana, para mantener una eritropoyesis adecuada. Se deberían programar exploraciones de vigilancia y realizar pruebas para descartar efectos secundarios de los corticoides en todos los pacientes, independientemente de la dosis. Se debe administrar una profilaxis adecuada contra *Pneumocystis* cuando se lleve más de 1 mes con dosis altas de corticoides y mantenerla hasta que el paciente reciba dosis bajas en días alternos. El tratamiento con corticoides se interrumpe en muchos niños con ABD generalmente debido a efectos secundarios inaceptables o porque la enfermedad se hace refractaria al tratamiento.

Hacen falta **transfusiones de eritrocitos** de forma crónica en, aproximadamente, el 35% de los pacientes, incluyendo los que nunca han respondido a corticoides (30%), los que son refractarios a los corticoides (15%) y aquellos a los que no se puede pasar a una dosis aceptablemente baja (50%). Las transfusiones se administran a intervalos de 3-5 semanas para mantener una hemoglobina superior a 8 g/dl. Algunos niños más pequeños necesitan concentraciones de hemoglobina superiores a 9 g/dl para mantener un crecimiento y una actividad normales. Se debe iniciar un programa de detección selectiva adecuado y al final administrar un tratamiento quelante cuando se produce una sobrecarga de hierro relacionada con las transfusiones. En un caso publicado se trató a un paciente con una ABD con L-leucina y se consiguió que no dependiera de las transfusiones y que siguiera en remisión durante más de 5 meses. Se están realizando más estudios preclínicos y clínicos.

Se han descrito casos de remisión espontánea de la anemia independientemente del tratamiento con corticoides o transfusiones. La probabilidad de remisión es del 25% a los 25 años y la mayor parte de las remisiones se producen durante la primera década. En estas circunstancias persisten una anemia macrocítica leve y un aumento de las concentraciones de ADA en los eritrocitos.

El **trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH)** puede ser curativo. Los mejores resultados se obtienen con donantes emparentados con un antígeno leucocitario humano (HLA) compatible en niños de 9 años o menos. Se recomienda realizar un TCPH de un hermano con HLA compatible a una edad temprana. Una recomendación es el TCPH a los 3-9 años y algunos autores proponen el TCPH a una edad más temprana para evitar la sobrecarga de hierro y la aloensibilización por las transfusiones crónicas de eritrocitos. Es importante realizar un cribado cuidadoso de los hermanos donantes, incluido el genotipo, si se conoce, para asegurarse de que el donante no sea portador del gen de la ABD del paciente. Las mejoras de los TCPH de donantes alternativos sugieren que esta modalidad puede convertirse en una alternativa importante en algunos pacientes seleccionados.

PRONÓSTICO

La ABD se ha identificado como un **síndrome de predisposición al cáncer** por el mayor riesgo de síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda, carcinoma de colon, osteosarcoma y cánceres genitales femeninos.

Tabla 475.2 Criterios diagnósticos de los pacientes con anemia de Blackfan-Diamond

CRITERIOS DE APOYO		
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	Criterios mayores	Criterios menores
Edad menor de 1 año	Mutaciones patógenas	Elevación de la adenosina desaminasa eritrocitaria
Anemia macrocítica	Antecedentes familiares	Malformaciones congénitas de la anemia de Blackfan-Diamond
Reticulocitopenia		Hemoglobina fetal elevada
Escasez de precursores eritroides en la médula ósea		No hay datos de otros síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea

De Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al: Diagnosing and treating Diamond-Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference, *Br J Haematol* 142(6):859-876, 2008.

Los pacientes tienen riesgo de trastornos endocrinos relacionados con la sobrecarga de hierro (diabetes, hipogonadismo), especialmente si se les trasfunde. Los pacientes a los que se les ha realizado un TCPH tienen riesgo de los efectos tardíos asociados (v. caps. 163-165). La supervivencia actual global de todos los pacientes con una ABD es, aproximadamente, del 75% a los 40 años y alcanza el 87% en los que reciben corticoides y el 57% en los pacientes dependientes de transfusiones. De las muertes notificadas, el 67% se relacionó con el tratamiento y el 22% con la propia ABD (tumores malignos y anemia aplásica grave).

Los datos de los resultados del tratamiento y la supervivencia se recogen en el registro Diamond-Blackfan Anemia Registry (<https://www.dbar.org>).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 476

Síndrome de Pearson

Courtney D. Thornburg

El **síndrome pancreático-medular de Pearson** (SP) es un trastorno mitocondrial infrecuente, que cursa con una anemia hipoplásica que puede confundirse, en un principio, con el síndrome de Blackfan-Diamond (anemia) o con la eritroblastopenia transitoria de la infancia (v. cap. 477). La insuficiencia medular suele aparecer en el período neonatal y se caracteriza por una **anemia macrocítica** y, a veces, por neutropenia y trombocitopenia. En la médula se encuentran eritroblastos y mieloblastos vacuolados (fig. 476.1). El SP es una variante peculiar de la **anemia sideroblástica congénita**, pues en la médula ósea existen también sideroblastos en anillo. La concentración de hemoglobina F está elevada. Existe una afectación multiorgánica caracterizada por retraso de crecimiento y síntomas de disfunción pancreática exocrina, defectos hepáticos y tubulares renales, malabsorción y miopatía. Se han descrito casos de disfunción endocrina (diabetes de tipo 1, insuficiencia suprarrenal, hipoparatiroidismo, hipotiroidismo). En casos infrecuentes, cuando la enfermedad no resulta mortal en la primera infancia, el SP puede evolucionar con aparición de síntomas compatibles con el **síndrome de Kearns-Sayre**, un trastorno mitocondrial de inicio precoz muy infrecuente que produce acidosis láctica y oftalmoplejía externa progresiva (disminución de los movimientos oculares y ptosis), retinitis pigmentada, sordera, ataxia cerebelosa y bloqueo cardiaco.

El síndrome de Pearson se debe a **deleciones del ADN mitocondrial (ADNmt)** de tamaño y localización variable heredadas de la madre, similar a la delección del ADNmt descrita en el síndrome de Kearns-Sayre. Existe heterogeneidad en distintos tejidos y entre pacientes, lo que justifica la variabilidad del cuadro clínico. La proporción de ADNmt que ha sufrido una delección en la médula ósea se correlaciona con la gravedad del cuadro hematológico y un cambio en el porcentaje de los tipos de ADNmt en los tejidos a lo largo del tiempo puede asociarse a una mejoría espontánea de la hipoproliferación eritrocitaria. El SP se puede confundir con la anemia de Blackfan-Diamond (ABD) debido a la superposición de sus características, como anemia grave que comienza a una edad temprana. La evaluación para detectar delecciones del ADNmt diferenciará el SP de la ABD (v. cap. 475).

El tratamiento de las manifestaciones hematológicas de la enfermedad es, principalmente, de soporte e incluye transfusiones de eritrocitos para corregir la anemia y factor estimulante de colonias de granulocitos para

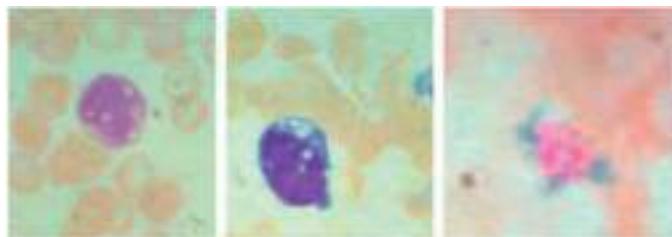


Fig. 476.1 Morfología de la médula ósea en el síndrome de Pearson. Izquierda, vacuolas en un precursor mieloide. Centro, vacuolas en un precursor eritroide. Derecha, sideroblasto en anillo. (De Shimamura A, Alter BP: Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes, Blood Rev 24:101-122, 2010, Fig 14.)

corregir los episodios de neutropenia grave. Los episodios de acidosis láctica y la aparición de pancitopenia conlleven una morbilidad importante. En dos pacientes que precisaron un trasplante de células precursoras hematopoyéticas por pancitopenia se corrigieron las alteraciones tanto hematológicas como mitocondriales.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 477

Anemias eritrocitarias puras adquiridas

Courtney D. Thornburg

ERITROBLASTOPENIA TRANSITORIA DE LA INFANCIA

La eritroblastopenia transitoria de la infancia (ETI) es la *aplasia eritrocitaria adquirida* más frecuente en la infancia. Su prevalencia es superior a la de la anemia hipoplásica congénita (anemia de Blackfan-Diamond, ABD). Este síndrome de anemia hipoplásica transitoria grave afecta, sobre todo, a niños previamente sanos entre 6 meses y 3 años; la mayoría de los niños superan los 12 meses en el momento de la presentación. Solo el 10% de los pacientes afectados son mayores de 3 años. La incidencia anual se estima en 4,3 casos por 100.000 niños, aunque es probable que sea superior, porque muchos casos pueden no ser diagnosticados y porque la ETI habitualmente se cura espontáneamente. La supresión de la eritropoyesis se ha relacionado con mecanismos mediados por células e IgG e IgM. Se han descrito casos familiares, lo que sugiere un componente hereditario. La ETI a menudo aparece tras una enfermedad viral, aunque no se ha identificado ningún virus específico de modo constante.

La supresión temporal de la eritropoyesis produce **reticulocitopenia** y anemia normocítica de moderada a grave. Hasta en el 20% de los casos existe algún grado de neutropenia. El recuento de plaquetas es normal o alto. Al igual que sucede en la anemia ferropénica y en otras hipoplasias eritrocitarias, es probable que la trombocitosis se deba al ascenso de la eritropoyetina (EPO), que tiene cierta homología con la trombopoietina (TPO). El volumen corporcular medio (VCM) es normal para la edad y las concentraciones de hemoglobina fetal (HbF) también lo son antes de la fase de recuperación. Las concentraciones eritrocitarias de adenosina desaminasa son normales en la ETI, lo que contrasta con la elevación observada en la mayor parte de los casos de anemia hipoplásica congénita (tabla 477.1). A veces es difícil distinguirla de la ABD, pero las diferencias en cuanto a la edad de comienzo y al VCM, la HbF y la adenosina desaminasa en relación con la edad suelen servir de ayuda. La incidencia máxima de ETI coincide con la de la anemia ferropénica en los lactantes alimentados con leche como fuente calórica principal; sin embargo, las diferencias del VCM deben ayudar a distinguir entre ETI y ABD.

La práctica totalidad de los niños se recupera al cabo de 1-2 meses. Si la anemia es intensa y no se aprecian signos de recuperación precoz, podrán ser necesarias transfusiones. El desarrollo de la anemia es lento y solo en los casos graves aparecen síntomas importantes. *Los corticoides no tienen efecto alguno en esta enfermedad*. A todo niño con una posible ETI que precise más de una transfusión deberá hacérsele un nuevo estudio para descartar otro posible diagnóstico. En raras ocasiones, un caso prolongado de ETI aparente es, en realidad, una aplasia eritrocitaria provocada por parvovirus en un niño con una *anemia hemolítica* o una *inmunodeficiencia congénita adquirida*.

APLASIA ERITROCITARIA ASOCIADA CON INFECCIÓN POR EL PARVOVIRUS B19

El parvovirus B19 es un agente infeccioso frecuente que causa el **eritema infeccioso** (quinta enfermedad) (v. cap. 278). También es la causa mejor documentada de aplasia eritrocitaria de origen vírico en pacientes con **hemólisis crónica**, pacientes inmunodeprimidos y fetos durante la vida intrauterina. Este pequeño virus monocatenario sin envoltura es especialmente infeccioso y citotóxico para las células progenitoras eritroides de la médula ósea, interaccionando específicamente con el antígeno P eritrocitario. Además de la disminución o la ausencia de precursores eritroides, en el estudio bajo microscopía óptica de muestras de médula ósea pueden observarse

Tabla 477.1

Comparación entre la anemia de Blackfan-Diamond y la eritroblastopenia transitoria de la infancia

CARACTERÍSTICA	ABD	ETI
Varón:mujer	1:1	1:3
EDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO, VARONES (meses)		
Media	10	26
Mediana	2	23
Rango	0-408	1-120
EDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO, MUJERES (meses)		
Media	14	26
Mediana	3	23
Rango	0-768	1-192
Niños >1 año	9%	82%
Niñas >1 año	12%	80%
Etiología	Genética	Adquirida, posiblemente familiar
Antecedentes	Ninguno	Enfermedad vírica
Alteraciones en la exploración física (presencia de malformaciones congénitas)	25%	0%
PRUEBAS DE LABORATORIO		
Hemoglobina (g/dl)	1,2-14,8	2,2-12,5
Leucocitos <5.000/ μ l	15%	20%
Plaquetas >400.000/ μ l	20%	45%
Adenosina desaminasa	Aumentada	Normal
VCM elevado en el momento del diagnóstico	80%	5%
VCM elevado durante la recuperación	100%	90%
VCM elevado durante la remisión	100%	0%
HbF elevada al diagnóstico	100%	20%
HbF elevada durante la recuperación	100%	100%
HbF elevada durante la remisión	85%	0%
Antígeno i elevado	100%	20%
Antígeno i elevado durante la recuperación	100%	60%
Antígeno i elevado durante la remisión	90%	0%

ABD, anemia de Blackfan-Diamond; ETI, eritroblastopenia transitoria de la infancia; HbF, hemoglobina fetal; VCM, volumen corpuscular medio.

De Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D et al., editores: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*, ed 6, vol 1, Philadelphia, 2003, Saunders, p 329. Adaptada de Alter BP: The bone marrow failure syndromes. En Nathan DG, Oski FA, editores: *Hematology of infancy and childhood*, ed 3, Philadelphia, 1987, Saunders, p 159; y Link MP, Alter BP: Fetal erythropoiesis during recovery from transient erythroblastopenia of childhood (TEC), *Pediatr Res* 15:1036-1039, 1981.

inclusiones nucleares características en los eritroblastos y pronormoblastos gigantes. El virus no provoca una anemia significativa en los individuos inmunocompetentes con eritrocitos de duración normal.

Puesto que la infección por este virus suele ser transitoria y la recuperación tiene lugar en <2 semanas, los niños, por lo demás, normales, en los que la esperanza de vida de los hematíes es de 100 a 120 días, no sufren anemia o no es detectable. En los pacientes con **hemólisis**, como la causada por una esferocitosis hereditaria, una anemia hemolítica inmune o una drepanocitosis, en los que la esperanza de vida de los hematíes es mucho menor, una breve interrupción de la eritropoyesis puede dar lugar a una anemia grave, un cuadro conocido como **crisis aplásica**. Cuando se precise un diagnóstico definitivo, en las pruebas complementarias se deben incluir la concentración de IgG e IgM séricas contra el parvovirus y, en caso necesario, la detección vírica mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La recuperación de la anemia moderada o grave suele ser espontánea y va precedida de la aparición de eritrocitos nucleados, con la consiguiente reticulocitosis en sangre periférica. Cuando los síntomas secundarios a la anemia son importantes, puede ser necesaria la transfusión. En niños con hemólisis crónica, las crisis aplásicas por parvovirus generalmente ocurren

solo una vez. En las familias con más de un niño afectado con un trastorno hemolítico, los padres deben ser informados de que en el resto de los niños puede producirse un cuadro de aplasia eritrocitaria similar si previamente no han sido infectados. Durante el episodio de crisis aplásica, el niño puede ser contagioso y se le debe aislar de los pacientes en riesgo.

Puede ocurrir una infección por parvovirus persistente en niños con **inmunodeficiencias congénitas**, síndromes linfoproliferativos, en los que reciben tratamiento con agentes inmunosupresores o en los que padecen SIDA o infección por VIH, ya que estos niños pueden ser incapaces de desarrollar una respuesta adecuada de anticuerpos. La aplasia eritrocitaria pura resultante puede ser grave y, a veces, se cree que el niño afectado sufre una ETI. Esta modalidad de aplasia eritrocitaria difiere de la ETI en la ausencia de recuperación espontánea y en que a menudo es preciso administrar más de una transfusión. El diagnóstico de infección por parvovirus se hace demostrando el ADN mediante PCR en sangre periférica o en médula ósea, ya que las respuestas serológicas habituales, caracterizadas por la concentración de IgG o IgM sérica contra el parvovirus, están disminuidas en los pacientes con inmunodeficiencia. El tratamiento de estos casos de infección crónica puede hacerse con inmunoglobulina intravenosa en dosis altas, que contiene anticuerpos neutralizantes del parvovirus y es eficaz a corto plazo.

Las infecciones por parvovirus y la consiguiente destrucción de los precursores eritroides también pueden producirse durante la vida intrauterina. Estos cuadros se asocian con aumento de la frecuencia de abortos espontáneos en el primer y segundo trimestres, y de recién nacidos con **hidropsia fetal** y anemia (v. cap. 124). La presencia de infección congénita persistente por parvovirus se detecta estudiando el ADN mediante PCR de la médula ósea y/o de la sangre periférica, ya que la tolerancia inmunitaria al virus puede evitar el desarrollo normal de anticuerpos específicos.

OTRAS APLASIAS ERITROCITARIAS DE LA INFANCIA

La aplasia eritrocitaria adquirida en los adultos suele ser crónica y mediada por anticuerpos, y a menudo se asocia a trastornos como leucemia linfoides crónica, linfomas, timomas, síndromes linfoproliferativos y lupus eritematoso sistémico. Este tipo de aplasia eritrocitaria crónica producida por anticuerpos, que con frecuencia responde al tratamiento inmunosupresor, es bastante infrecuente en la infancia. Se han descrito casos de aplasia eritrocitaria pura adquirida, atribuibles a la supresión de los linfocitos T.

La aplasia eritrocitaria pura puede deberse a infecciones distintas al parvovirus, como el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr. Algunos fármacos, como el cloranfenicol, también pueden inhibir la eritropoyesis de modo dependiente de la dosis. Este fármaco puede producir efectos reversibles en la médula ósea, que se manifiestan por reticulocitopenia, hipoplásia eritroide y pronormoblastos vacuolados. Estas manifestaciones difieren de las de la anemia aplásica idiosincrásica grave, que sucede con muy poca frecuencia en pacientes en tratamiento con cloranfenicol. La aplasia eritrocitaria pura adquirida, mediada por anticuerpos, es también una rara complicación observada en pacientes que siguen tratamiento crónico con fármacos estimuladores de la eritropoyesis por una nefropatía crónica. El tratamiento puede incluir inmunosupresión y trasplante renal, además de la suspensión de los fármacos estimuladores de la eritropoyesis y el tratamiento de la anemia con transfusiones de hematíes.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 478

Anemia de las enfermedades crónicas y de las nefropatías

478.1 Anemia de las enfermedades crónicas

Courtney D. Thornburg

La anemia de las enfermedades crónicas (AEC), también conocida como **anemia de la inflamación**, se observa en enfermedades en las que existe una activación inmunitaria mantenida. Se produce en una amplia gama de

trastornos, como infecciones, tumores malignos, insuficiencia renal crónica, autoinmunidad y enfermedad de injerto contra huésped. Se encuentra una anemia similar asociada a las nefropatías crónicas. La AEC es típicamente una anemia hipoproliferativa normocrómica y normocítica leve o moderada, asociada a una disminución de la concentración de hierro sérico y una saturación de transferrina baja.

ETIOLOGÍA

La menor vida de los hematíes, el trastorno de la eritropoyesis y el aumento en la captación de hierro por el sistema reticuloendotelial son importantes mecanismos que contribuyen a la anemia. La modesta reducción de la longevidad de los eritrocitos es, quizás, el componente peor comprendido de la fisiopatología de la AEC. El aumento de las concentraciones de citocinas, como la interleucina 1, puede aumentar la capacidad de los macrófagos de ingerir y destruir los eritrocitos. Los defectos en la eritropoyesis, tanto en la proliferación como en la diferenciación de los precursores, se han atribuido a la inhibición mediada por citocinas/células inmunitarias de la producción y supresión de la médula ósea por la eritropoetina.

Las alteraciones asociadas a la AEC en el reciclaje del hierro se caracterizan por la acumulación de hierro en los macrófagos del sistema reticuloendotelial, a pesar de que las concentraciones de hierro sérico sean bajas. El paso de hierro de la circulación al sistema reticuloendotelial condiciona una ferropenia *funcional*, que determina un trastorno en la síntesis del hemo y una eritropoyesis con una cantidad de hierro limitada, que contribuyen a la anemia. Estas alteraciones en el metabolismo del hierro se han explicado por el aumento asociado a la inflamación de la síntesis de **hepcidina**, una proteína reguladora clave que controla la absorción intestinal de hierro y su distribución tisular. La hepcidina, aunque se sintetiza fundamentalmente en los hepatocitos, también se expresa en otras células, incluidos los monocitos

y los macrófagos. Actúa uniéndose al exportador de hierro, la **ferroportina**, e iniciando su degradación (fig. 478.1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque los signos y síntomas importantes asociados con la AEC son los de la enfermedad subyacente, la presencia de una anemia leve o moderada puede afectar a la calidad de vida de estos pacientes.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La concentración de hemoglobina suele variar de 6 a 9 g/dl. La anemia es, en general, normocítica y normocrómica, aunque en algunos pacientes puede encontrarse discreta hipocromía y microcitosis, sobre todo si existe una ferropenia asociada. Los recuentos absolutos de reticulocitos son normales o bajos y la leucocitosis es frecuente. La sideremia es baja, sin el aumento de la transferrina sérica (proteína transportadora de hierro) que ocurre en la anemia ferropénica. Este patrón de baja concentración sérica de hierro con proteína transferrina sérica normal o baja es un hallazgo habitual, pero facilita el diagnóstico. Puede encontrarse una elevación de la ferritina sérica secundaria a la inflamación. El **receptor soluble de transferrina** (sTfR) es una prueba diagnosticada utilizada para distinguir la AEC de la anemia ferropénica (AF); la concentración de sTfR está elevada en la AF y es normal en la AEC. La celularidad de la médula ósea es normal, los precursores eritroides son normales o están algo disminuidos, la hemosiderina medular puede estar aumentada y puede haber hiperplasia granulocítica.

TRATAMIENTO

El mejor abordaje de la AEC es el tratamiento del trastorno de base, si es posible. Cuando se consigue controlar la enfermedad sistémica asociada, la anemia mejorará o se resolverá. Las transfusiones elevan temporalmente

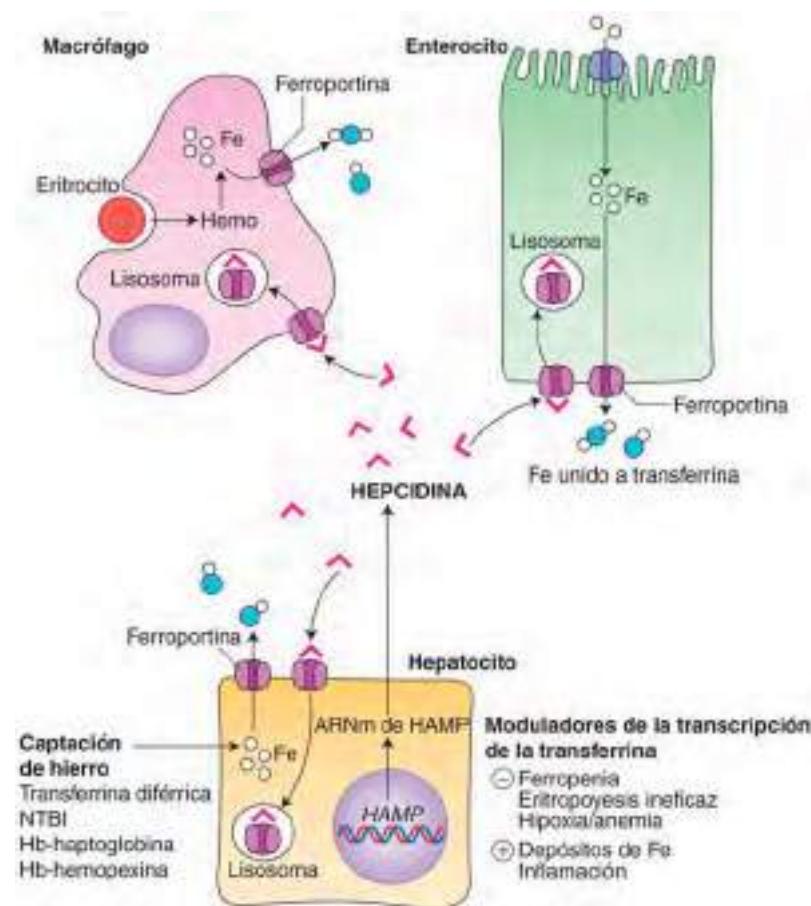


Fig. 478.1 Importancia del papel de la hepcidina en el metabolismo del hierro. La hepcidina, sintetizada por los hepatocitos, regula a la baja la salida de hierro hasta la transferrina circulante desde las células «donantes» de hierro (hepatocitos, macrófagos y enterocitos duodenales), favoreciendo la interiorización y la degradación lisosómica de la ferroportina. Los hepatocitos captan hierro de diversas maneras, mientras que los enterocitos obtienen el hierro predominantemente de la luz intestinal, y los macrófagos están especializados para manejar la elevada salida de hierro desde los eritrocitos senescentes. (De Pippard M: Iron deficiency anemia, anemia of chronic disorders and iron overload. En Porwit A, McCullough J, Erber WN, editors: Blood and bone marrow pathology, ed 2, London, 2011, Elsevier, Fig 11-5.)

la concentración de hemoglobina, pero rara vez están indicadas. Los **fármacos estimuladores de la eritropoyesis** (FEE), como la eritropoyetina (EPO) recombinante humana o los preparados de semivida prolongada relacionados, pueden incrementar las cifras de hemoglobina y mejorar la actividad y la sensación de bienestar. Cuando se administran FEE, suele ser necesario administrar hierro para que su efecto sea óptimo. La respuesta a estos fármacos es muy variable y los pacientes que responden mal pueden necesitar dosis altas para conseguir las concentraciones de hemoglobina deseadas. En adultos, estas dosis tan altas se asocian a un aumento de la incidencia de efectos adversos, como ictus, episodios cardiovasculares, progresión del cáncer y muerte, lo que explica que la FDA (U.S. Food and Drug Administration) haya exigido que los FEE lleven una advertencia con recuadro negro en los prospectos.

La AEC no responde a la administración exclusiva de hierro salvo que exista una deficiencia simultánea. Por desgracia, identificar una deficiencia de hierro supone un reto clínico frecuente en los pacientes con una enfermedad inflamatoria (v. caps. 474 y 482). En estos casos puede ser útil administrar un ciclo de prueba con hierro, aunque puede no obtenerse respuesta porque la inflamación persistente altera la absorción y utilización del hierro; el hierro intravenoso puede incrementar todavía más la producción de hepcidina. Se están estudiando agentes terapéuticos que actúan sobre el eje hepcidina-ferroportina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

478.2 Anemia de las nefropatías

Courtney D. Thornburg

La anemia es frecuente en los niños con **insuficiencia renal crónica** (IRC). La anemia suele ser normocítica y el recuento total de reticulocitos es normal o bajo. Aunque la mayor parte de los pacientes con una nefropatía terminal (NT) tienen anemia, los estadios más tempranos de una IRC se asocian a una prevalencia menor de esta complicación. En los adultos se ha correlacionado un filtrado glomerular (FG) bajo con una menor concentración de hemoglobina y se ha descrito que la hemoglobina disminuye por debajo de un umbral de FG de 40-60 (ml/min)/1,73 m². En los niños con una IRC, las concentraciones de hemoglobina se reducen en cuanto el FG disminuye por debajo de 43 (ml/min)/1,73 m².

La reducción de las concentraciones de hemoglobina se relacionan con un aumento de la incidencia de hipertrofia ventricular izquierda, una alteración en la actividad física y menor calidad de vida en los pacientes pediátricos con una IRC. En pacientes con una NT que están en diálisis, la anemia se asocia también a un aumento del riesgo de hospitalización y a mayor mortalidad.

ETIOLOGÍA

Aunque la anemia de la IRC comparte muchas características con la anemia de las enfermedades crónicas, su causa principal es la disminución en la producción de **eritropoyetina** (EPO), debido a la patología renal. Otras causas importantes incluyen ferropenia absoluta y/o funcional debido a la pérdida crónica de sangre (por la obtención de sangre para análisis, cirugías y diálisis), así como a alteraciones en el metabolismo del hierro. Las concentraciones altas de hepcidina se han relacionado también con la anemia de la IRC. La hepcidina se filtra a nivel glomerular y se excreta por los riñones; las concentraciones séricas están elevadas en los pacientes con menor FG. La inflamación puede ser un factor que contribuya también en los pacientes pediátricos en diálisis que tienen concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias. El hiperparatiroidismo y las deficiencias de vitamina B₁₂, folato y carnitina también pueden estar implicados en la anemia de la IRC.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La anemia en los niños con una IRC se define según la edad: hemoglobina <11 g/dl (0,5-5 años), <11,5 g/dl (5-12 años), <12 g/dl (12-15 años), <13 g/dl (varones >15 años) y <12 g/dl (mujeres >15 años). La anemia de la IRC es hipoproliferativa y, en general, normocítica y normocrómica, salvo que exista una deficiencia de hierro o vitaminas asociada. La concentración de EPO y el recuento absoluto de reticulocitos suelen ser bajos. Los recuentos de leucocitos y plaquetas son normales en general. La ferritina será baja cuando exista ferropenia asociada y alta si existe una inflamación asociada.

TRATAMIENTO

Se recomienda administrar hierro oral en todos los pacientes pediátricos con una IRC que tienen anemia. Se puede plantear el tratamiento con hierro intravenoso en los pacientes en hemodiálisis de mantenimiento y en

los que no responden al hierro oral. Los modernos preparados de hierro intravenoso (hierro-gluconato, y hierro-sacarosa, hierro-carboximaltosa, y hierro-isomaltósido, ferumoxitol) tienen un núcleo de hierro en el interior de una cubierta estabilizadora de hidrato de carbono, lo que impide la liberación no controlada del hierro libre y reduce los efectos adversos graves.

La clave del tratamiento son los **fármacos estimuladores de los eritrocitos** (FEE) y, sobre todo en niños con una NT, estos fármacos reducen mucho la necesidad de transfusiones frecuentes, lo que disminuye la incidencia de sobrecarga de hierro y aloinmunización asociada a estas. Se sugiere empezar el tratamiento con FEE en todos los niños con una IRC que tienen concentraciones de hemoglobina de 9-10 g/dl con el objetivo de mantener 11-12 g/dl (algunos autores recomiendan 11-13 g/dl) en los niños que reciben tratamiento de mantenimiento con FEE. La dosis varía en función de la edad y de la modalidad de diálisis. La **darbepoetina**, una forma de EPO sintética, parece ser igual de efectiva que la EPO recombinante humana y posee la ventaja de precisar dosis con menos frecuencia gracias a su mayor semivida. También es necesario administrar hierro cuando se administran FEE, ya que este tratamiento precisa hierro adicional para la eritropoyesis. Los lactantes y niños requieren mayores dosis de FEE.

En los infrecuentes casos que desarrollan una aplasia eritrocitaria pura mediada por anticuerpos (contra EPO), se debería interrumpir el tratamiento con FEE, y puede estar indicado el tratamiento con inmunomoduladores para suprimir la respuesta mediada por anticuerpos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 479

Anemias diseritropoyéticas congénitas

Courtney D. Thornburg

Las anemias diseritropoyéticas congénitas (ADC) forman un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios secundarios a anomalías morfológicas características en la fase tardía de la eritropoyesis. Estos infrecuentes trastornos se caracterizan por grados variables de anemia, eritropoyesis ineficaz y hemocromatosis secundaria (sobrecarga de hierro). Se pueden diagnosticar incorrectamente como otras anemias congénitas, como esferocitosis hereditaria y talasemia. La **diseritropoyesis** es la principal causa de anemia, pero también puede participar una menor vida media de los eritrocitos (ERI) circulantes. Las ADC se han clasificado históricamente en tres tipos principales (I, II y III) por la morfología de la médula ósea, las manifestaciones clínicas y las variantes genéticas, aunque también se han identificado subgrupos y variantes adicionales (*GATA1* y *KLF1*).

ANEMIA DISERITROPOYÉTICA CONGÉNITA DE TIPO I

Patogenia

La ADC de tipo I (ADC I) es una enfermedad autosómica recesiva. El gen causal (*CDAN1*) se ha localizado en el cromosoma 15 entre q15.1 y q15.3. Este gen codifica la codanina 1, una proteína ubicua, que puede acelerar el ensamblaje de las histonas para formar la cromatina y regula el ciclo celular. Aunque la mayor parte de los pacientes con características medulares sugerivas de ADC1 tienen mutaciones en *CDAN1*, estas mutaciones no se han detectado en, aproximadamente, el 11% de las familias. Se han identificado dos mutaciones características en el gen *C15orf41*, que parece predecir una endonucleasa en tres familias distintas con ADC I.

Manifestaciones clínicas

Se han descrito más de 300 casos. Aunque la ADC I puede diagnosticarse a cualquier edad, la mayor parte de los casos se reconocen en la infancia o la adolescencia. Más raramente, el diagnóstico de la ADC se realiza de modo intrauterino. Además de los síntomas vinculados con la anemia, otros hallazgos son la esplenomegalia, la ictericia y la hepatomegalia. En los casos más graves pueden aparecer signos de hematopoyesis extramedular en los huesos craneales frontal y parietal, y en tumores paravertebrales.

Con el tiempo se desarrolla colelitiasis y sobrecarga de hierro. La ADC de tipo I se asocia a **rasgos dismórficos** en el 4-14% de los pacientes, con afectación principalmente de los dedos (sindactilia, ausencia de las uñas, dedos supernumerarios). Se han descrito también estrías angioideas retinianas y trastornos de la mácula.

Pruebas de laboratorio

Las concentraciones de hemoglobina suelen oscilar entre 7 y 11 g/dl. Por lo general, existe un cuadro de anemia macrocítica (volumen corpuscular medio de 100-120 fl), pero durante la infancia pueden encontrarse índices de normocitosis. En las extensiones de sangre periférica, también puede observarse **anisopoiquilocitosis**. En algunos casos pueden apreciarse normoblastos y punteado basófilo de los ERI. El recuento de reticulocitos es inadecuado para el grado de anemia. Las pruebas de laboratorio pueden poner de manifiesto signos de sobrecarga de hierro. En el aspirado de médula ósea se observa hiperplasia eritroide, megaloblastosis y punteado basófilo. Se encuentran eritroblastos policromatílicos binucleados y, con menos frecuencia, multinucleados. Las células que se han dividido de forma incompleta y muestran delgados puentes de cromatina entre los núcleos de los pares de eritrocitos son altamente específicas de la ADC de tipo I. La **microscopía electrónica** es el método diagnóstico de referencia, observándose eritroblastos con un patrón de heterocromatina «en queso gruyere» característico.

Tratamiento

El tratamiento de esta enfermedad es, principalmente, de soporte. Aproximadamente, el 50% de los neonatos con una ADC I necesitará, al menos, una transfusión de hematíes y algunos seguirán siendo dependientes de transfusiones en los años siguientes. Los adolescentes y los adultos pueden necesitar solo transfusiones episódicas durante las crisis aplásicas, las infecciones o el embarazo. Cuando la anemia se exacerba todavía más por una enfermedad coheredada, como la talasemia o una enzimopatía de los eritrocitos, el paciente puede pasar a depender de las transfusiones. El tratamiento con interferón α puede reducir las necesidades de transfusiones. *Los pacientes no responden a la eritropoyetina*. La esplenectomía no se recomienda en general. Con frecuencia es precisa una colecistectomía para el tratamiento de la litiasis biliar pigmentada. En unos pocos casos graves se ha empleado el trasplante de médula ósea alogénico de un hermano con antígeno leucocitario humano (HLA) idéntico, con buenos resultados.

La complicación más importante a largo plazo es la **hemosiderosis** secundaria al aumento de la absorción intestinal de hierro, la eritropoyesis ineficaz y la terapia transfusional. Las flebotomías frecuentes consiguen mantener unas concentraciones de ferritina normales, pero, si este abordaje no es factible, debe administrarse tratamiento quelante oral cuando la concentración de ferritina supere de modo repetido los 1.000 $\mu\text{g/l}$ o si está elevado el contenido hepático de hierro determinado mediante resonancia magnética hepática en R_2^* .

ANEMIA DISERITROPOYÉTICA CONGÉNITA DE TIPO II

Patogenia

La ADC de tipo II (ADC II) es una enfermedad autosómica recesiva. El análisis de ligamiento pangenómico ha identificado una región del cromosoma 20q11.2 como la localización del gen candidato *CDAN2*, que posteriormente resultó ser el gen *SEC23B*. Se sabe que este gen codifica el componente SEC23B de la proteína de revestimiento citoplasmática (COP) II, implicada en la circulación de las vesículas de retículo endoplasmático. Las mutaciones de *SEC23B* se han asociado a la mayor parte de los casos de ADC II.

Manifestaciones clínicas

Se han descrito más de 450 casos, lo que convierte a la ADC II en la variante más frecuente de ADC. Los casos descritos procedían en su mayoría de Europa y Oriente Medio. A diferencia de la ADC de tipo I, el diagnóstico de esta enfermedad suele realizarse en etapas posteriores de la vida, ya que los síntomas suelen ser leves. Además, este proceso puede diagnosticarse inicialmente por error de **esferocitosis hereditaria**. Entre los hallazgos característicos se encuentran la anemia normocítica, la ictericia, la esplenomegalia o la hepatomegalia. También pueden encontrarse masas mediastínicas posteriores o paravertebrales de tejido hematopoyético extramedular y signos de sobrecarga de hierro.

Pruebas de laboratorio

La anemia es normocítica y suele ser leve, con reticulocitosis anormalmente baja. Las concentraciones de hemoglobina son menores en los niños que en los adultos y oscilan entre 8 y 11 g/dl. En las extensiones de sangre periférica se observa anisopoiquilocitosis y en ocasiones punteado basófilo, además de

unos pocos eritroblastos maduros, a veces binucleados. A diferencia de lo que sucede en la ADC I, existen muchos eritroblastos policromáticos tardíos binucleados, además de unos pocos multinucleados. Pueden observarse células parecidas a las células de Gaucher. Las microfotografías electrónicas muestran vesículas cargadas de proteínas del retículo endoplasmático situadas por debajo de la membrana plasmática. El hallazgo patognomónico de la ADC II es la lisis de los eritrocitos en el suero acidificado por la presencia de un anticuerpo de tipo IgM que reconoce un antígeno presente en las células de la ADC II, pero no en las células normales. El acrónimo **HEMPAS** con que se conoce también a la ADC II (*hereditary erythroblastic multinuclearity with a positive acidified serum test*) (multinucleación eritroblástica hereditaria con prueba positiva en suero acidificado) se debe a la combinación de eritroblastos multinucleados con la sensibilidad de los eritrocitos circulantes a la lisis en suero acidificado. Dado que esta prueba resulta difícil desde un punto de vista técnico, el diagnóstico se suele establecer analizando las proteínas de la membrana de los ERI mediante una electroforesis en gel de dodecil sulfato sódico (SDS-PAGE). En la ADC II, el tamaño de la banda es más delgado y las proteínas transportadoras de aniones del eritrocito (EA1) o banda 3 y la banda 4.5 emigran más rápido.

Tratamiento

Aproximadamente, el 10% de los pacientes necesita transfusiones de eritrocitos durante la lactancia y la infancia, pero es raro que las precisen en la edad adulta. A diferencia de la ADC I, la esplenectomía puede conseguir una mejoría hematológica. La esplenectomía no evita que se siga produciendo sobrecarga de hierro, incluso en los pacientes cuya hemoglobina se encuentre normalizada, algo que se considera debido a la eritropoyesis ineficaz persistente en la médula ósea. Igual que sucede en la ADC I, la complicación más llamativa a largo plazo es la hemocromatosis secundaria y se debe abordar como se comentó antes. El trasplante de médula ósea alogénico ha tenido éxito en varios pacientes con ADC II. La mayoría de los pacientes disfrutan de una vida normal y su esperanza de vida es normal si las complicaciones y sus repercusiones se tratan correctamente.

ANEMIA DISERITROPOYÉTICA CONGÉNITA DE TIPO III

La ADC de tipo III (ADC III) es una entidad mal definida y extremadamente infrecuente, que se caracteriza por anemia macrocítica de leve a moderada. Se hereda de forma autosómica dominante, aunque existen casos que podrían representar mutaciones nuevas u otros patrones hereditarios. El gen de la ADC III es *KIF23*, que codifica una proteína ubicua, la proteína 1 similar a cinesina mitótica, que regula la separación de las células hijas durante la mitosis. Al contrario que en los otros tipos de ADC, en la tipo III no existe una sobrecarga de hierro con repercusión clínica (probablemente porque la hemólisis es predominantemente intravascular) y el tamaño del bazo suele ser normal. Los pacientes pueden presentar estrías angioideas con degeneración macular. En las extensiones sanguíneas se observan macrocitos, anisopoiquilocitosis y, en ocasiones, punteado basófilo. La médula ósea se caracteriza por presentar precursores eritroides gigantes, que a menudo son multinucleados y contienen hasta 12 núcleos por célula. Estos eritroblastos multinucleados también pueden presentarse en la mielodisplasia y en la eritroleucemia. Por lo general, las transfusiones no son necesarias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 480

Anemia fisiológica del lactante

Courtney D. Thornburg

Los recién nacidos a término normales en el momento del nacimiento tienen niveles de hemoglobina (Hb) mayores con glóbulos rojos más grandes que los niños de mayor edad y los adultos. Sin embargo, en la primera semana de vida, se produce una caída progresiva de la concentración de Hb, que persiste durante 6-8 semanas. La anemia resultante se conoce como **anemia fisiológica de la lactancia**.

Con el comienzo de la respiración tras el nacimiento, la cantidad de oxígeno disponible para unirse a la Hb aumenta de manera considerable y como consecuencia, la saturación de la Hb por el oxígeno pasa del 50 al 95% o incluso más. Tras el nacimiento también se produce un cambio normal de síntesis de **Hb fetal** a adulta, lo que provoca la sustitución de la primera, con mayor afinidad por el oxígeno, por la Hb del adulto, con menor afinidad, por lo que puede liberar en los tejidos mayor cantidad de oxígeno. El aumento del contenido de oxígeno en la sangre y el aporte hace caer la producción de **eritropoyetina** (EPO), con la consiguiente inhibición de la eritropoyesis. En ausencia de eritropoyesis, las concentraciones de Hb descienden debido a la falta de sustitución de los eritrocitos envejecidos, que son retirados de la circulación. La concentración de Hb sigue disminuyendo hasta que las necesidades de oxígeno de los tejidos superan el aporte que reciben. En condiciones normales, este momento se alcanza entre la 8.^a y la 12.^a semanas de edad, cuando la concentración de Hb es de 11 g/dl. En los lactantes a término sanos es raro que este nivel sea inferior a 10 g/dl. En este momento, la producción de EPO aumenta y se reanuda la eritropoyesis. El suministro de hierro almacenado en el sistema reticulendoital, derivado de los eritrocitos degradados previamente, es suficiente para la nueva síntesis de Hb hasta alrededor de la semana 20, incluso en ausencia de aporte con la ingesta. En general, esta «anemia» debería considerarse como una adaptación fisiológica a la vida extrauterina y refleja un exceso de aporte de oxígeno en relación con las necesidades de los tejidos. No hay ninguna alteración hematológica y no precisa tratamiento alguno, salvo que esta anemia fisiológica del lactante se exacerbe por otros procesos asociados.

En los lactantes con una **enfermedad hemolítica del recién nacido** leve se puede encontrar una **anemia hiporregenerativa** tardía sin reticulocitos. La persistencia de los anticuerpos contra los eritrocitos de origen materno en la circulación del lactante puede producir una anemia hemolítica persistente de baja intensidad, que puede exagerar la anemia fisiológica. También puede encontrarse una concentración de Hb inferior al nivel fisiológico en los lactantes con transfusiones intrauterinas o neonatales de eritrocitos. Cuando se transfunde a un lactante una sangre adulta que contiene HbA, el desplazamiento asociado de la curva de dissociación del oxígeno facilita el aporte de oxígeno a los tejidos. En consecuencia, la definición de anemia y la necesidad de transfusiones no se deberían basar exclusivamente en la concentración de Hb del lactante, sino también en las necesidades de oxígeno y la capacidad de los hematies circulantes de liberar el oxígeno en los tejidos. La intensidad de la anemia en el momento del nacimiento se correlaciona con la hemoglobina fetal.

Los *recién nacidos prematuros* también desarrollan una anemia fisiológica, conocida como **anemia fisiológica de la prematuridad**. La disminución de la concentración de Hb es más notable y más rápida. Es frecuente encontrar concentraciones de Hb, de 7-9 g/dl a las 3-6 semanas, que pueden ser incluso menores en los prematuros muy pequeños (v. cap. 124). En los recién nacidos prematuros intervienen los mismos factores fisiológicos que en los nacidos a término, aunque en mayor grado. En los lactantes prematuros, la disminución fisiológica de la Hb puede verse acentuada por la pérdida de sangre debida a las tomas de muestras de sangre repetidas para controlar a los recién nacidos enfermos. La demanda de eritropoyesis se ve más aumentada debido a la supuesta menor esperanza de vida de los eritrocitos en los prematuros (40-60 días) y a la rápida expansión de la masa eritrocitaria que acompaña al rápido crecimiento del lactante prematuro. Sin embargo, la concentración plasmática de EPO es más baja de lo esperado para el grado de anemia, lo que provoca una respuesta eritropoyética insuficiente. La causa de la disminución de la concentración de EPO no se conoce con exactitud. Durante la vida fetal, la síntesis de EPO es controlada principalmente por el hígado, cuyo sensor de oxígeno es relativamente insensible a la hipoxia en comparación con el sensor de oxígeno del riñón. El cambio en la producción de EPO desde el hígado hasta el riñón no se ve acelerado por el nacimiento prematuro, por lo que el hígado de los recién nacidos pretermino es el principal órgano encargado de la síntesis, lo que se acompaña de una respuesta disminuida frente a la anemia. El metabolismo acelerado de la EPO es otro posible mecanismo que puede contribuir a la disminución de la concentración de EPO. Dado que la marcada disminución de la Hb que se produce en muchos lactantes de muy bajo peso al nacer se puede asociar a signos clínicos anormales, esta «anemia de la prematuridad» no se considera benigna y suele exigir transfusiones cuando produce síntomas.

Algunos factores dietéticos, como el déficit de ácido fólico, pueden agravar la anemia fisiológica. A no ser que existan pérdidas importantes de sangre, los depósitos de hierro deben ser suficientes para mantener la eritropoyesis durante los 1-2 primeros meses de vida. La deficiencia de vitamina E no desempeña ningún papel en la anemia de la prematuridad, a pesar de que en el pasado se propuso lo contrario. El aporte de vitamina E de la leche materna y de las fórmulas artificiales es suficiente.

TRATAMIENTO

En el recién nacido a término, la anemia fisiológica no necesita tratamiento alguno, salvo comprobar que la dieta del lactante contiene los elementos nutritivos esenciales para mantener la hematopoyesis normal. El nivel óptimo de hematocrito para los lactantes prematuros no se ha establecido y suele depender del estado clínico general del lactante. Las transfusiones pueden ser necesarias para mantener el hematocrito en los niveles considerados seguros para el niño. Los prematuros bien alimentados y que crecen con normalidad rara vez necesitan transfusiones, excepto cuando las pérdidas yatrógenas de sangre son importantes. Aunque las transfusiones pueden ser necesarias ante factores como la ganancia de peso reducida, las dificultades respiratorias o las alteraciones del ritmo cardíaco, los efectos beneficiosos no han sido documentados. Las pruebas de laboratorio, como el lactato en sangre, la EPO y la saturación de oxígeno en sangre venosa mixta, poseen un bajo valor predictivo. En esta población se han comparado estrategias de transfusión liberales y restrictivas. Las estrategias restrictivas no se acompañaron de un aumento de la morbilidad o la mortalidad de los lactantes. Además, el pronóstico del desarrollo neurológico a largo plazo ha sido peor en los neonatos a quienes se les han realizado transfusiones de forma liberal. La exposición tardía a concentrados de hematies puede guardar relación con el desarrollo de una enterocolitis necrosante y las transfusiones precoces pueden vincularse con el riesgo de hemorragia intraventricular.

Cuando la transfusión se considera necesaria, se recomienda administrar un volumen de hematies de 10-15 ml/kg. Una buena práctica consiste en dividir las unidades derivadas de un solo donante de modo que puedan administrarse transfusiones secuenciales según sea necesario, minimizando la exposición a donantes. En los prematuros (<1.250 g), la semivida de los hematies *transfundidos* es de unos 30 días. Un pinzamiento tardío del cordón o el ordeño del cordón umbilical tras el parto se asocian a menos transfusiones, con reducción del riesgo de hemorragia intraventricular y enterocolitis necrosante en los lactantes prematuros. Dada la repercusión que tienen las pérdidas por flebotomía durante la monitorización en la unidad de cuidados intensivos neonatal, se ha planteado reducir las extracciones de sangre innecesarias.

Puesto que los prematuros presentan concentraciones plasmáticas bajas de EPO, la administración de EPO humana recombinante (rEPO) se ha considerado una alternativa a las transfusiones para la prevención o el tratamiento de la anemia del prematuro sintomática. Se deben administrar suplementos de hierro con la EPO para optimizar su efecto.

El abordaje actual de la anemia de la prematuridad es reducir las flebotomías y la exposición a donantes; el uso de EPO es variable, aunque no se recomienda de forma universal.

El tratamiento con hierro está indicado en todos los recién nacidos con anemia de la prematuridad desde el primer mes de vida y continuando hasta, aproximadamente, el primer año de vida. La dosis inicial es 1-2 (mg/kg)/día de hierro elemental.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 481

Anemias megaloblásticas

Courtney D. Thornburg

La anemia megaloblástica describe un conjunto de trastornos causados por una **alteración en la síntesis del ADN**. Los eritrocitos son más grandes de lo normal en todos sus estadios de desarrollo y se observa **asincronía en la maduración** entre el núcleo y el citoplasma. El retraso del desarrollo nuclear se hace cada vez más evidente a medida que se producen las divisiones celulares. Los precursores mieloides y plaquetarios también se ven afectados, y en la médula ósea con frecuencia se observan metamielocitos y bandas de neutrófilos. A menudo existe **leucopenia y trombocitopenia asociadas**. En la extensión de sangre periférica destacan los eritrocitos grandes, a menudo ovalados, con aumento del volumen corpuscular medio. También es característica la presencia de neutrófilos hipersegmentados, muchos de los cuales presentan >5 lóbulos. La mayoría de los casos de anemia megaloblástica infantil se deben a deficiencias de ácido fólico o vitamina B₁₂ (cobalamina), vitaminas esenciales para la síntesis del ADN (**tabla 481.1**). Es raro que estas anemias sean secundarias a errores innatos del metabolismo. Las anemias megaloblásticas debidas a malnutrición son relativamente raras en Estados Unidos, pero importantes en el resto del mundo (v. caps. 57, 59 y 474).

Tabla 481.1 Causas de macrocitosis eritrocitaria

ENFERMEDADES CAUSALES	CARACTERÍSTICAS HEMATOLÓGICAS ACOMPAÑANTES
ANEMIA MEGALOBLÁSTICA Deficiencia de cobalamina (vitamina B ₁₂) Deficiencia de folato Fármacos antifolato (p. ej., metotrexato) Fármacos citotóxicos (p. ej., hidroxurea, 5-FU) Fármacos inmunosupresores (p. ej., azatioprina) Anemia sensible a tiamina Aciduria orótica hereditaria	Cambios megaloblásticos, incluyendo neutrófilos hipersegmentados La macrocitosis puede ser intensa Reticulocitopenia leve Pancitopenia (cuando el proceso megaloblástico es intenso)
TRASTORNOS DE LA PRODUCCIÓN ERITROIDEA Anemia aplásica, AEP, anemia de Blackfan-Diamond Algunas anemias sideroblásticas ADC, diseritropoyesis no debidas a ADC, anemia de Fanconi Mielodisplasia, enfermedades mieloproliferativas	No megaloblástica Algunos trastornos muestran diseritropoyesis y, a veces, neutrófilos hipersegmentados La macrocitosis a menudo puede ser intensa (p. ej., procesos aplásicos) Reticulocitopenia (a menudo intensa)
RETICULOCITOSIS Anemia hemolítica crónica	No megaloblástica; sin neutrófilos hipersegmentados
FÁRMACOS Y TOXINAS Alcoholismo Algunos fármacos antivirales (p. ej., inhibidores nucleosídicos de la TI) Algunos fármacos anticonvulsionantes	A menudo se desconoce el mecanismo de la macrocitosis Sin neutrófilos hipersegmentados
ENFERMEDADES NO HEMATOLÓGICAS Hepatopatías crónicas Hipotiroidismo Deficiencia de cobre	No megaloblástica; sin neutrófilos hipersegmentados Los macrófagos raras veces son ovalados
ARTEFACTOS Agregación de los ERI por crioaglutininas; algunos anticuerpos calientes contra ERI Hiperglucemia grave Hiponatremia	No megaloblástica; sin neutrófilos hipersegmentados Disparidad entre VCM elevado y estudio morfológico normal

5-FU, 5-fluorouracilo; ADC, anemia diseritropoyética congénita; AEP, aplasia eritrocitaria pura; ERI, eritrocito; TI, transcriptasa inversa; VCM, volumen corporcular medio.

De Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood, ed 8, vol 1, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 10-3).

481.1 Deficiencia de ácido fólico

Courtney D. Thornburg

El ácido fólico o ácido pteroilglutámico está compuesto por ácido pteróico conjugado con ácido glutámico. Los folatos activos biológicamente derivan del ácido fólico y sirven como receptores y donantes de un carbono en muchas vías biosintéticas. Para formar compuestos funcionales, los folatos deben reducirse a tetrahidrofolatos en un proceso catalizado por la enzima dihidrofolato reductasa. Como tal, resultan fundamentales para la replicación del ADN y la proliferación celular. Al igual que otros mamíferos, los seres humanos no pueden sintetizar folato y dependen de fuentes dietéticas, entre las cuales se encuentran los vegetales verdes, las frutas y las vísceras de animales (p. ej., hígado, riñón). Los folatos son termolábiles e hidrosolubles, por lo que la ebullición o el calentamiento de los alimentos con folato reduce su contenido en este. En la naturaleza, los folatos se encuentran en formas poliglutamadas, cuya absorción es menos eficiente que la de las formas monoglutamadas (es decir, ácido fólico). Los folatos poliglutamados de la dieta son hidrolizados a folatos

simples, que son absorbidos principalmente en el intestino delgado proximal por un sistema específico mediado por transportadores. Los folatos circulan por el torrente circulatorio y son captados por las células principalmente en forma de metiltetrahidrofolato no conjugado, que posteriormente se vuelve a conjugar (poliglutamado) en la célula. Existe una circulación enterohepática activa. Aunque es infrecuente, la anemia megaloblástica secundaria a una deficiencia de folato muestra una incidencia máxima a los 4-7 meses, algo más pronto que la anemia por deficiencia de hierro, aunque ambos cuadros pueden aparecer de forma simultánea en los lactantes malnutridos.

ETIOLOGÍA

La deficiencia de ácido fólico puede ser consecuencia de un aporte insuficiente, de una disminución de la absorción de folatos o de trastornos congénitos o adquiridos de su metabolismo o transporte (tabla 481.2).

Apote insuficiente de folato

En Estados Unidos, la anemia secundaria a un aporte de folatos insuficiente suele manifestarse en situaciones clínicas asociadas a un incremento de las necesidades vitamínicas, como el embarazo, los períodos de crecimiento acelerado y la hemólisis crónica (v. cap. 62.6). Las necesidades de folato aumentan de manera importante durante el embarazo, en parte para satisfacer las necesidades fetales, por lo que las deficiencias son frecuentes en las madres, especialmente en situaciones de pobreza o desnutrición. *Los suplementos de folato se recomiendan desde el comienzo del embarazo para evitar defectos del tubo neural y para satisfacer las necesidades del feto en desarrollo.* Afortunadamente, las madres con déficit de folato no suelen dar a luz a niños con déficit clínico de folato porque existe transferencia selectiva de folato al feto a través de receptores de folato placentarios. El crecimiento rápido tras el nacimiento aumenta las necesidades de ácido fólico y los lactantes prematuros o enfermos y aquellos con algunos trastornos hemolíticos presentarán unas exigencias de folato especialmente altas. La leche materna, las leches maternizadas y la leche pasteurizada de vaca aportan una cantidad adecuada de ácido fólico. La leche de cabra es deficiente en folato y se deben aportar suplementos cuando sea la comida principal del lactante. Salvo que se aporten suplementos, la leche en polvo puede ser una mala fuente de ácido fólico.

La causa más frecuente de déficit de folato en los niños mayores es la **malnutrición** y los pacientes con hemoglobinas, infecciones o malabsorción presentan un riesgo superior. Dadas las limitadas reservas de folato en el cuerpo, la deficiencia puede aparecer con rapidez en individuos malnutridos. Cuando se ingiere una dieta exenta de folatos, aparece una anemia megaloblástica a los 2-3 meses.

Disminución de la absorción de folato

La **malabsorción** por diarrea crónica o por enfermedad inflamatoria intestinal difusa puede causar deficiencia de folato. En ambas situaciones, una parte de la reducción de absorción de folatos podría deberse a una alteración de la actividad de la folato conjugasa. La diarrea crónica también interfiere con la circulación enterohepática de folatos, potenciando así la pérdida de estos a causa de su rápido tránsito intestinal. En la enfermedad celíaca, en las enteritis infecciosas crónicas y en las fistulas enterointestinales pueden producirse anemias megaloblásticas por deficiencia de folato. La cirugía intestinal previa es otra causa potencial de disminución de la absorción de folato.

Algunos fármacos antiepilepticos (p. ej., fenitoína, primidona, fenobarbital) pueden alterar la absorción de ácido fólico y muchos pacientes tratados con estos medicamentos tienen concentraciones séricas bajas. La anemia megaloblástica franca es rara y responde de modo eficaz a la administración de ácido fólico incluso cuando se sigue administrando el fármaco responsable. La ingesta alcohólica abusiva también se ha asociado con la malabsorción del folato.

Alteraciones congénitas del metabolismo y el transporte del folato

Los errores congénitos del metabolismo y el transporte del folato son raros, pero pueden ser mortales. Entre los que cursan con anemia megaloblástica se encuentran la malabsorción hereditaria de folato y ciertas deficiencias enzimáticas sumamente raras.

La **malabsorción hereditaria de folato (MHF)** es un trastorno autosómico recesivo relacionado con varias mutaciones con pérdida de función del gen *SCL46A1*, que codifica el transportador de folato acoplado a proteínas. La MHF se ha asociado con la incapacidad para absorber ácido fólico, 5-tetrahidrofolato, 5-metiltetrahidrofolato o 5-formiltetrahidrofolato (ácido folínico). Puede debutar a los 2-6 meses con anemia megaloblástica y otras deficiencias, incluidas infecciones y diarrea. Los trastornos neurológicos, atribuibles a una deficiencia de folato en el sistema nervioso central (SNC), incluyen convulsiones, retraso del desarrollo y discapacidad intelectual.

Tabla 481.2 Causas de deficiencia de folato* en adultos y niños

NUTRICIÓN INADECUADA

Alimentación insuficiente[†]
Métodos inadecuados de preparación de los alimentos
Alimentación exclusiva con leche de cabra

DEFECTOS EN LA ABSORCIÓN

Aclorhidria gástrica[§]
Enfermedades del intestino delgado proximal
Esprúe tropical
Enfermedad celíaca
Dermatitis herpetiforme
Enfermedad inflamatoria intestinal
Tratamiento oral de reposición de enzimas pancreáticas[§]
Malabsorción hereditaria de folato

AUMENTO DE LAS NECESIDADES O PÉRDIDAS

Embarazo
Lactancia[§]
Prematuridad^{§, ||}
Anemia hemolítica crónica[§]
Diálisis
Hipertiroidismo[§]
Síndrome de Lesch-Nyhan

TRASTORNOS DEL TRANSPORTE

Deficiencia cerebral de folato (genética o adquirida)[¶]

TRASTORNOS DEL METABOLISMO CELULAR

Fármacos que inhiben el metabolismo del folato
Fármacos antifolato (p. ej., metotrexato)
Pirimetamina[§]; trimetoprima[§]
Sulfasalazina[§]
Ácido valproico^{§, #}
Defectos hereditarios
Deficiencia de metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)
Deficiencia de metionina sintasa (enfermedades cbIE y cbIG)
Deficiencia de dihidrofolato reductasa
Deficiencia de metilentetrahidrofolato deshidrogenasa, ciclodihidrolasa y formiltetrahidrofolato sintetasa 1 (MTHFD1)
Otros

MECANISMOS MULTIFACTOORIALES O INCERTOS

Alcoholismo[‡]
Anticonvulsionantes[§]
Anticonceptivos orales (?)[§]

*La deficiencia de folato a menudo tiene causas multifactoriales. Muchas pueden ser leves y por eso incapaces de producir deficiencia o expresión clínica manifiesta, salvo que otras causas adicionales potencien la deficiencia o limiten la compensación.

[†]La insuficiencia relativa en la alimentación (es decir, ingesta que es adecuada en las circunstancias habituales) es un cofactor particularmente importante que puede transformar una deficiencia límitrofe de folato en una deficiencia clínicamente manifiesta cuando coexisten otras situaciones, como aumento de las necesidades de folato o malabsorción leve.

[‡]Raras veces se produce anemia megaloblástica salvo que coexistan otras alteraciones en el estado del folato.

[#]Los depósitos neonatales son bajos en lactantes prematuros.

^{||}La deficiencia cerebral de folato se puede deber a causas genéticas o autoinmunitarias; no se produce anemia megaloblástica porque parece que la deficiencia de folato no se da fuera del sistema nervioso central.

[¶]Interrumpe el metabolismo mitocondrial del folato durante la vida intrauterina.

[§]El alcoholismo en adultos suele asociarse a ingesta insuficiente.

De Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood, ed 8, vol 1, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 10-2).

Se produce un trastorno del transporte de folato en el intestino y el plexo coroideo del encéfalo. Las concentraciones de folato en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) son muy bajas, por lo que se pierde la relación normal 3:1 entre el folato del LCR y el plasma.

El tratamiento, específicamente en el contexto de una MHF, suele consistir en la administración de folato parenteral, aunque la administración oral ha sido útil en algunos casos. Los folatos reducidos son más eficaces que el ácido fólico. Se debería mantener una cantidad suficiente de folato tanto en plasma como en LCR para evitar complicaciones importantes. La anemia megaloblástica en la MHF puede revertirse con unas concentraciones

relativamente bajas de folato sérico, pero puede resultar especialmente difícil conseguir concentraciones adecuadas de folato en el LCR y puede ser necesario administrar dosis muy elevadas de folato.

La **deficiencia funcional de metionina sintasa** puede deberse a mutaciones que afectan a la función de la metionina sintasa reductasa o la metionina sintasa. Estos trastornos son autosómicos recesivos y se caracterizan no solo por anemia megaloblástica, sino también por atrofia cerebral, nistagmo, ceguera y alteración del tono muscular. Ambos cuadros responden a la administración de hidroxicobalamina más betaina con resultados clínicos variables. La **deficiencia de dihidrofolato reductasa (DHFR)** es extremadamente infrecuente y se asocia a mutaciones homocigotas del gen DHFR. Los síntomas clínicos incluyen anemia megaloblástica y manifestaciones neurológicas. Aunque el **déficit de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)** es la alteración congénita más frecuente del metabolismo del folato y los casos graves cursan con complicaciones neurológicas y vasculares, no se asocian con anemia megaloblástica.

Anomalías del metabolismo de los folatos producidas por fármacos

Existen varias sustancias cuyo efecto farmacológico primordial es la actividad antifolato, por lo que producen habitualmente anemia megaloblástica. El metotrexato se une a la dihidrofolato reductasa e impide la formación de tetrahidrofolato, la forma activa del folato. La *pirimetamina*, utilizada en el tratamiento de la toxoplasmosis, y la *trimetoprima*, usada como tratamiento de varias infecciones, pueden inducir una deficiencia de ácido fólico y, ocasionalmente, una anemia megaloblástica. El tratamiento con **ácido fólico** (5-formiltetrahidrofolato) suele dar buenos resultados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Además de las características habituales de la anemia, los lactantes y los niños con déficit de folato se encuentran irritables, no ganan peso de forma adecuada y tienen diarrea crónica. En los casos avanzados aparecen hemorragias por trombopenia. La malabsorción congénita de folato y otras causas raras de déficit de folato pueden asociarse con hipogammaglobulinemia, infecciones graves, retraso del crecimiento, alteraciones neurológicas y retraso cognitivo.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La anemia es macrocitica (volumen corpuscular medio >100 fl). Es común encontrar eritrocitos de forma y tamaño variados (v. cap. 474, fig. 447-4B). El recuento reticulocitario es bajo y a menudo se encuentran eritrocitos nucleados que muestran la morfología megaloblástica en sangre periférica. Raramente existe neutropenia y trombocitopenia, sobre todo en pacientes con deficiencias graves y de larga duración. Los neutrófilos son grandes y algunos tienen núcleos hipersegmentados. La médula ósea es hipercelular, debido a la hiperplasia eritroide, y las alteraciones megaloblásticas son importantes. También se reconocen grandes precursores de neutrófilos anormales (metamielocitos gigantes) con citoplasma vacuulado.

Las concentraciones normales de ácido fólico sérico oscilan entre 5 y 20 ng/ml, y en la deficiencia son inferiores a 3 ng/ml. *Las concentraciones de folato en los eritrocitos son el mejor indicador de una deficiencia crónica.* La concentración normal de folato en los eritrocitos es 150-600 ng/ml de concentrado de hematies. Las concentraciones séricas de hierro y vitamina B₁₂ son normales o altas. La actividad de la lactato deshidrogenasa sérica está marcadamente elevada, lo que indica una eritropoyesis ineficaz.

TRATAMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico de deficiencia de folato, el ácido fólico se puede administrar por vía oral o parenteral en dosis de 0,5-1 mg/día. Si el diagnóstico es dudoso, se pueden administrar pequeñas dosis de ácido fólico (0,1 mg/día) durante 1 semana, como prueba diagnóstica, ya que es de esperar una respuesta hematológica en 72 horas. Las dosis de folato >0,1 mg pueden corregir la anemia por déficit de vitamina B₁₂, pero tienden a agravar las alteraciones neurológicas asociadas. En la mayoría de las ocasiones en los países desarrollados, rara vez se precisa esta prueba terapéutica para diferenciar estas dos causas de anemia megaloblástica, porque suele ser fácil determinar las concentraciones sanguíneas de vitamina B₁₂ y de ácido fólico. La administración de ácido fólico (0,5-1 mg/día) debe mantenerse durante 3-4 semanas hasta que se haya logrado una respuesta hematológica definitiva. Se recomienda un tratamiento de mantenimiento con un preparado multivitamínico (que contenga 0,2 mg de folato), en los pacientes con MHF pueden ser necesarias dosis muy elevadas de folato. Las transfusiones solo están indicadas cuando la anemia es grave o el niño está muy enfermo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

481.2 Deficiencia de vitamina B₁₂ (cobalamina)

Courtney D. Thornburg

La vitamina B₁₂, un término genérico que incluye todas las **cobalaminas** con actividad biológica, es una vitamina hidrosoluble con un átomo de cobalto central funcional y un anillo plano de corrina. La metilcobalamina y la adenosilcobalamina son los derivados con actividad metabólica, que sirven como cofactores en dos reacciones metabólicas esenciales: la metilación de la homocisteína a metionina (mediante la metionina sintasa) y la conversión de la metilmalonal coenzima A (CoA) a succinil CoA (mediante la l-metilmalonal-CoA mutasa). Los productos y las sustancias intermedias de estas reacciones enzimáticas son clave para la síntesis del ADN, el ARN y las proteínas.

La **cobalamina** (Cbl) se sintetiza exclusivamente por microorganismos y las personas dependen de las fuentes de la dieta (los productos animales incluidos la carne, los huevos, el pescado y la leche) para satisfacer sus necesidades (v. cap. 62.7). Al contrario de lo que ocurre con el folato, los niños mayores y los adultos poseen reservas suficientes de B₁₂ para 3-5 años. Sin embargo, en los niños pequeños nacidos de madres con depósitos reducidos de vitamina B₁₂, pueden aparecer signos clínicos de deficiencia de Cbl en los primeros 6-18 meses de vida.

METABOLISMO

En condiciones normales, la cobalamina se libera de las proteínas de la comida en el estómago a través de la digestión péptica. La Cbl se une a la *haptocorrina* (HC), una glucoproteína de la saliva. Este complejo accede al duodeno, donde la HC es digerida por proteasas pancreáticas y la Cbl es liberada. A continuación, la Cbl se une al *factor intrínseco* (FI), otra glucoproteína producida por las células parietales gástricas. El complejo Cbl-FI penetra posteriormente en las células mucosas del ileon distal mediante endocitosis mediada por receptor. Los receptores de Cbl-FI están constituidos por un complejo de dos proteínas, cubilina (CUBN) y exenta de amnios (AMN), que se denominan en conjunto *cubam*. Tras la internalización en los enterocitos, el FI se degrada en el lisosoma y se libera la Cbl. El transportador ABCC1 (denominado también MRP1) extrae la Cbl de la célula ligada a una proteína de transporte, la *transcobalamina* (TC). En la circulación, la Cbl se puede asociar a TC (aproximadamente, el 20%) o a HC. La TC media el transporte de B₁₂ a través de las células tras formar un complejo con el receptor de TC, que se internaliza en el lisosoma. La degradación por los lisosomas de TC libera la cobalamina que se queda en la célula, donde se procesa más. Dos proteínas de membrana distintas transportan la Cbl a través de la membrana lisosómica hacia el citoplasma. Las cobalaminas son procesadas en el citoplasma a un producto intermedio común, que puede incorporarse a las vías de síntesis de metilcobalamina y adenosilcobalamina para satisfacer las necesidades celulares. Se plantea que la proteína MMACHC, un producto del locus C de la Cbl acepta las cobalaminas que salen del lisosoma. No se ha establecido todavía un papel concreto para la HC, pero puede estar implicada en el almacenamiento de B₁₂.

ETIOLOGÍA

La deficiencia de vitamina B₁₂ puede deberse a un aporte dietético inadecuado de cobalamina (Cbl), a falta de FI, a una alteración de la absorción intestinal de FI-Cbl o a la falta de proteína de transporte de la vitamina B₁₂ (v. tabla 481.1).

Aporte insuficiente de vitamina B₁₂

La deficiencia de vitamina B₁₂ en los lactantes suele tener un origen nutricional y se debe a las concentraciones bajas de Cbl en la leche materna de las madres con una deficiencia de esta vitamina. La **anemia megaloblástica** asociada suele ponerse de manifiesto durante el primer año de vida. La deficiencia materna puede deberse a una **anemia perniciosa** o a trastornos digestivos, como la infección por *Helicobacter pylori*, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn o insuficiencia pancreática. La cirugía de derivación gástrica previa, el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o una ingesta inadecuada en vegetarianos estrictos que no toman suplementos son otras posibles causas. Por suerte, como consecuencia del transporte activo de Cbl en la placenta dentro del útero, la mayor parte de los niños de madres con deficiencia de vitamina B₁₂ consiguen mantener unas concentraciones de Cbl suficientes para mantener un desarrollo prenatal adecuado. Estos lactantes nacen con depósitos escasos y su agotamiento se asocia a una aparición gradual de las manifestaciones clínicas. *El aporte de vitamina B₁₂ suele conseguir una mejoría rápida, pero, cuanto más dure el período de deficiencia, mayor será el riesgo de discapacidad permanente.* Los programas de

cribado neonatal pueden detectar la deficiencia nutricional de B₁₂ maternonatal como consecuencia del incremento de propionil carnitina, pero la sensibilidad aumenta usando la determinación de ácido metilmalónico. En los países ricos, la deficiencia dietética es infrecuente durante la infancia o la adolescencia, pero puede ser consecuencia de una dieta vegetariana estricta o vegana. Las necesidades diarias varían de 0,4 a 2,4 µg.

Trastornos de la absorción de la vitamina B₁₂

La cirugía gástrica o los fármacos que alteran la secreción ácida gástrica pueden producir una deficiencia de FI, con la consiguiente reducción de la absorción de FI. La insuficiencia pancreática también puede producir una deficiencia de Cbl como consecuencia de una alteración en la rotura y formación del complejo con el FI. Los pacientes con enterocolitis necrofante neonatal, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca o resección quirúrgica del ileon terminal pueden sufrir una alteración de la absorción de vitamina B₁₂. El crecimiento excesivo de bacterias intestinales en divertículos o duplicaciones del intestino delgado también puede provocar déficit de vitamina B₁₂ por consumo de la vitamina (o por competencia por ella) o por separación del complejo que forma con el FI. En estos casos, *un tratamiento antibiótico adecuado logrará una buena respuesta hematológica*. En las áreas endémicas en las que la tenia de los peces *Diphyllobothrium latum* infesta la parte superior del intestino delgado podrían intervenir mecanismos similares. Cuando la anemia megaloblástica se debe a estas situaciones, las concentraciones séricas de vitamina B₁₂ son bajas y el jugo gástrico contiene FI.

La **deficiencia hereditaria de factor intrínseco (DHFI)** es un proceso autosómico recesivo poco frecuente causado por diversas mutaciones del gen del FI, que producen una falta de FI gástrico o un FI con alteraciones funcionales. La DHFI se diferencia de la anemia perniciosa típica de un adulto en que la secreción de ácido gástrico es normal y el estómago tiene una histología normal. No se asocia a anticuerpos ni a alteraciones endocrinas. A diferencia de lo que sucede en el síndrome de Imerslund-Grasbeck, que se describe a continuación, la DHFI solo se asocia a proteinuria en ocasiones. Los síntomas son prominentes en edades tempranas (6-24 meses) en relación con el agotamiento de las reservas de vitamina B₁₂ adquiridas intrauterinamente. Cuando la anemia se agrava, aparece debilidad, irritabilidad, anorexia y falta de atención. La lengua está lisa, rojiza y dolorosa. Las manifestaciones neurológicas son ataxia, parestesias, hiporreflexia, respuesta de Babinski y mioclonías. La vitamina B₁₂ oral es *ineficaz* en general y se debería administrar Cbl intramuscular (i.m.) o intranasal durante toda la vida para evitar el defecto de absorción. La forma natural, la hidroxicobalamina (OHcbl) se considera más eficaz que la forma sintética, la cianocobalamina (CNCbl).

El **síndrome de Imerslund-Grasbeck** es un trastorno poco frecuente de herencia recesiva, que afecta a niños y que se caracteriza por una malabsorción selectiva de vitamina B₁₂ en el ileon con la consiguiente deficiencia de dicha vitamina. Suele hacerse aparente a nivel clínico durante los primeros 6 años de vida. Además de la anemia megaloblástica, los pacientes pueden sufrir defectos neurológicos (como hipotonía, retraso del desarrollo, atrofia cerebral, trastornos del movimiento y demencia) y/o proteinuria. Los pacientes son portadores de mutaciones de CUBN o AMN, proteínas que forman el receptor cuban del complejo FI-Cbl ileal. Dado que CUBN es un receptor clave para la reabsorción de proteínas a nivel renal, un trastorno de la expresión a este nivel produce una proteinuria. La enfermedad puede ser mortal sin tratamiento. El diagnóstico y tratamiento precoz con Cbl i.m. o intranasal conseguirá revertir los trastornos hematológicos y neurológicos. La proteinuria no responde al tratamiento.

La anemia perniciosa clásica (gastritis autoinmunitaria) suele afectar a adultos ancianos, pero en raras ocasiones afecta a los niños. Este trastorno (**anemia perniciosa juvenil**) suele debutar durante la adolescencia. En estos casos, la enfermedad se asocia a diversos anticuerpos detectables, como los anticuerpos contra el FI y la bomba de protones hidrógeno de potasio adenosina trifosfata en las células parietales gástricas. Estos niños pueden sufrir alteraciones inmunológicas adicionales, candidiasis cutánea, hipoparatiroïdismo y otras deficiencias endocrinas; puede encontrarse una atrofia de la mucosa gástrica con aclorhidria. Se debería administrar vitamina B₁₂ i.m. o intranasal de forma regular.

Ausencia de proteína transportadora de la vitamina B₁₂ transcobalamina

La deficiencia de transcobalamina es una causa rara de anemia megaloblástica. La deficiencia congénita se hereda de forma autosómica recesiva y se caracteriza por una falta de absorción y transporte de vitamina B₁₂. La mayoría de los pacientes no tiene TC-II, pero algunos poseen formas funcionalmente defectuosas. Esta enfermedad suele manifestarse en las primeras semanas de vida y se caracteriza por retraso del crecimiento,

diarrea, vómitos, glositis, alteraciones neurológicas y anemia megaloblástica. El diagnóstico puede ser difícil dado que las concentraciones totales de vitamina B_{12} sérica suelen ser normales, porque aproximadamente el 80% de la Cbl sérica está ligada a HC. El diagnóstico está sugerido por la presencia de una anemia megaloblástica grave con concentraciones séricas normales de folato y sin signos de ningún otro error innato del metabolismo. Las concentraciones plasmáticas de homocisteína y ácido metilmalónico están elevadas. El diagnóstico definitivo se establece midiendo la TC plasmática. Las concentraciones séricas de vitamina B_{12} deben mantenerse altas para conseguir que entre suficiente Cbl en las células para garantizar su función normal, utilizando suplementos orales a dosis altas, o tratamiento i.m. o intranasal. Se deberían monitorizar los síntomas y la analítica, y ajustar las dosis según necesidad.

Errores congénitos del metabolismo de la cobalamina

La conversión de la Cbl en metilcobalamina (MeCbl) y adenosilcobalamina (AdoCbl) implica una serie de pasos, cuyas alteraciones se han vinculado a diversos trastornos que se denominan por orden alfabético. En la CblE y CblG un defecto de N5-metiltetrahidrofolato-homocisteína metiltransferasa impide producir MeCbl. Los pacientes debutan durante la lactancia con una anemia megaloblástica, vómitos y retraso del desarrollo, y tienen **homocistinuria e hiperhomocisteinemia**. No desarrollan aciduria ni acidemia metilmalónica. Muestran una buena respuesta a CNCbl. En la CblC (el error congénito más frecuente de la Cbl), CblD y CblF, se ven afectados tanto AdoCbl como MeCbl. Los pacientes pueden debutar en la primera etapa de la lactancia y hasta la adolescencia. Los recién nacidos sufren obnubilación, retraso del crecimiento y problemas neurológicos. Los pacientes más mayores cursan con dificultades neurológicas, demencia, cambios neuropsiquiátricos y cambios del encéfalo o la médula en la RM. Aproximadamente la mitad de los casos sufre una anemia megaloblástica. Los pacientes tienen aumentada la homocisteína y el ácido metilmalónico en la orina y la sangre. Los afectados responden parcialmente a OHCbl o CNCbl. La CblA, CblB y CblH se asocian a una aciduria metilmalónica y otros síntomas graves, pero no desarrollan anemia megaloblástica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños con una deficiencia de Cbl suelen desarrollar manifestaciones inespecíficas, como debilidad, obnubilación, dificultad para comer, retraso del crecimiento e irritabilidad. Otros hallazgos frecuentes son palidez, glositis, vómitos, diarrea e ictericia. Los síntomas neurológicos pueden incluir parestesias, deficiencias sensitivas, hipotonía, convulsiones, retraso del desarrollo, regresión del desarrollo y cambios neuropsiquiátricos. Los problemas neurológicos asociados a la deficiencia de vitamina B_{12} pueden aparecer en pacientes que no tienen alteraciones hematológicas de ningún tipo.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las manifestaciones hematológicas de la deficiencia de folato y Cbl son idénticas. La anemia secundaria a una deficiencia de Cbl es macrocítica, con llamativa macroovalocitosis de los eritrocitos (v. cap. 474, fig. 474-2). Los neutrófilos pueden ser grandes e hipersegmentados. En los casos evolucionados puede desarrollarse una neutropenia y trombocitopenia, que recuerdan a una anemia aplásica o una leucemia. Las concentraciones de vitamina sérica son bajas y las de ácido metilmalónico y homocisteína suelen estar elevadas. Las concentraciones de hierro y ácido fólico sérico son normales o altas. La actividad de lactato deshidrogenasa sérica está muy elevada, lo que refleja una eritropoyesis ineficaz. Pueden encontrarse elevaciones moderadas de las concentraciones de bilirrubina sérica (2-3 mg/dl). Un índice fiable y sensible de la deficiencia de vitamina es una excreción excesiva de ácido metilmalónico en la orina (normal 0-3,5 mg/día).

DIAGNÓSTICO

La anamnesis exhaustiva es clave para reconocer clínicamente una posible deficiencia de Cbl. La información sobre los síntomas, la historia dietética, las enfermedades, la cirugía o los fármacos pueden aportar pistas importantes. La exploración física puede revelar hallazgos importantes, como irritabilidad, palidez o síntomas neurológicos específicos. Los hallazgos del cribado de laboratorio aportan información importante, aunque para confirmar el diagnóstico de deficiencia de vitamina B_{12} y establecer su causa serán precisas pruebas más orientadas. La deficiencia de Cbl se suele identificar midiendo la concentración de vitamina B_{12} total y ligada a TC en la sangre. Aunque una concentración extremadamente baja suele ser diagnóstica, es posible que no se encuentre esta situación porque con las técnicas de medición actuales son frecuentes los falsos negativos y positivos. En consecuencia, no resulta prudente descartar la deficiencia de vitamina B_{12} , sobre todo en pacientes con

síntomas clínicos, anemia macrocítica, frotis de sangre periférica anormal y nivel de folato normal. En los pacientes no tratados, las concentraciones de ácido metilmalónico y homocisteína total suelen ser útiles porque están muy aumentadas en la mayor parte de los casos con signos clínicos de deficiencia de B_{12} . Una vez más, una excreción excesiva de ácido metilmalónico en orina es otro índice sensible de la deficiencia de vitamina B_{12} . Aunque se produce un incremento modesto en la insuficiencia renal, el aumento del ácido metilmalónico es bastante específico de la deficiencia de vitamina B_{12} . Sin embargo, es importante recordar que la homocisteína sérica también está aumentada en la deficiencia de folato, la homocistinuria y la insuficiencia renal.

Si la deficiencia de vitamina B_{12} se ha confirmado y no existen evidencias de una ingesta inadecuada en la dieta o se trata de un lactante, se debería investigar una posible malabsorción materna de esta vitamina. Antes se empleaba la prueba de Schilling, una medida de la absorción de Cbl, como prueba de referencia, pero esta prueba ya no está disponible y no existe ningún sustituto equivalente. Los anticuerpos contra las células parietales y el FI son útiles para diagnosticar una anemia perniciosa. En los procesos menos frecuentes puede ser necesario medir el FI y el estudio en laboratorios más especializados.

TRATAMIENTO

Las pautas terapéuticas no han sido bien estudiadas en los niños. La causa del déficit de vitamina B_{12} dicta en última instancia la posología y la vía de administración, así como la duración del tratamiento. La cianocobalamina está disponible en inhalador nasal como alternativa a la inyección parenteral. El ajuste de la dosis debe hacerse en función del estado clínico y de los resultados de las pruebas de laboratorio. Las necesidades fisiológicas de vitamina B_{12} son de 1-3 µg/día y se han observado respuestas hematológicas con pequeñas dosis, lo que indica que puede usarse la administración de una minidosis como prueba diagnóstica cuando existen dudas sobre la existencia o no de una deficiencia de vitamina o en circunstancias en las que la anemia sea grave y las dosis iniciales más elevadas puedan ocasionar alteraciones metabólicas graves.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

481.3 Otras anemias megaloblásticas raras

Courtney D. Thurnburg

La **aciduria orótica** es una rara enfermedad autosómica recesiva que suele manifestarse en el primer año de vida y que se caracteriza por retraso del crecimiento, retraso mental, anemia megaloblástica y aumento de la excreción urinaria de ácido orótico (v. cap. 108). Algunas veces hay aciduria orótica sin anemia megaloblástica. Este defecto es el error metabólico más frecuente de la síntesis de novo de las pirimidinas y afecta, por tanto, a la síntesis de ácidos nucleicos. La forma habitual de aciduria orótica hereditaria se debe a la deficiencia (en todos los tejidos) tanto de la orótico fosforribosil-transferasa como de la orotidina-5-fosfato descarboxilasa, dos pasos enzimáticos sucesivos de la síntesis del nucleótido pirimidina. El diagnóstico está sugerido por la presencia de una anemia megaloblástica grave con concentraciones séricas normales de vitamina B_{12} y de ácido fólico, y sin signos de deficiencia de TC. El diagnóstico de presunción se establece cuando se encuentran cifras altas de ácido orótico en la orina, pero la confirmación requiere un análisis de las enzimas transferasa y descarboxilasa en los eritrocitos del paciente. Con frecuencia se acompaña de fallo de medro y discapacidad intelectual. La anemia es refractaria a la administración de vitamina B_{12} o ácido fólico, pero responde rápidamente a la administración de uridina.

La **anemia megaloblástica sensible a la tiamina (síndrome de Rogers)** es un trastorno autosómico recesivo muy infrecuente, que se caracteriza por anemia megaloblástica, sordera neurosensitiva y diabetes mellitus. También se han descrito malformaciones cardíacas congénitas, arritmias, trastornos visuales, talla baja, mielodisplasia de tres líneas y accidentes cerebrovasculares. La anemia megaloblástica sensible a la tiamina suele debutar durante la lactancia, aunque en ocasiones se desarrolla durante la infancia o la adolescencia y afecta a varias poblaciones de orígenes étnicos bien definidos. La médula ósea se caracteriza no solo por los cambios megaloblásticos sino también por los **sideroblastos en anillo**. El defecto se debe a mutaciones del gen SCL19A2, localizado en el cromosoma 1, que codifica un transportador de membrana de alta afinidad por la tiamina. Los suplementos continuos de tiamina suelen revertir la anemia y la diabetes, pero no los defectos auditivos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 482

Anemia ferropénica

Jennifer A. Rothman

La **ferropenia** es el trastorno nutricional más extendido y común en el mundo. Se estima que el 30-50% de la población global sufre anemia ferropénica y la mayor parte de estas personas viven en países en vías de desarrollo. En Estados Unidos, el 8-14% de los niños de 12-36 meses presenta *ferropenia* y el 30% de estos niños desarrolla una *anemia ferropénica*.

El recién nacido a término contiene, aproximadamente, 0,5 g de hierro, mientras que el adulto tiene alrededor de 5 g. Este cambio en la cantidad de hierro desde el nacimiento hasta la vida adulta significa que se debe absorber cada día una media de 0,8 mg durante los primeros 15 años de vida. Se precisa una pequeña cantidad adicional para contrarrestar las pérdidas de hierro de las células que se descaman. Por tanto, en la infancia es necesario absorber, aproximadamente, 1 mg diariamente para mantener el balance de hierro positivo. Puesto que generalmente se absorbe <10% del hierro de la dieta, la dieta diaria debe contener 8-10 mg de hierro para mantener los niveles de este elemento. Durante la lactancia, cuando el crecimiento es más rápido, es difícil mantener el hierro corporal con el hierro presente en la leche de vaca y materna (1 mg/ml). Los lactantes alimentados mediante lactancia materna poseen la ventaja de absorber el hierro con una eficacia 2-3 veces superior a los lactantes alimentados con leche de vaca; sin embargo, los lactantes alimentados con lactancia materna tienen el riesgo de presentar ferropenia si no ingieren habitualmente alimentos enriquecidos con hierro a los 6 meses.

ETIOLOGÍA

La mayor parte del hierro de los recién nacidos se encuentra en la hemoglobina circulante. Puesto que la concentración de hemoglobina relativamente alta de los recién nacidos cae durante los 2-3 primeros meses de vida, una considerable cantidad de hierro se recicla. Estos depósitos de hierro suelen ser suficientes para la formación de sangre durante los primeros 6-9 meses de vida en recién nacidos a término. En recién nacidos prematuros, recién nacidos de bajo peso o en los que sufren pérdidas de sangre en el período perinatal, el hierro depositado puede agotarse antes, ya que sus depósitos son menores. La sección tardía del cordón umbilical (1-3 minutos) puede mejorar el estado del hierro y reduce el riesgo de déficit de hierro, mientras que una sección precoz (<30 s) aumenta el riesgo de que el lactante sufra una deficiencia de hierro. En estos lactantes, las fuentes dietéticas de este adquieren una importancia fundamental. En los lactantes nacidos a término, la anemia producida solo por aporte dietético insuficiente de hierro suele aparecer entre los 9 y los 24 meses, y es relativamente rara en etapas posteriores. En los países desarrollados, el patrón dietético habitual de los lactantes y de los niños pequeños con anemia ferropénica de origen dietético es el consumo de grandes cantidades de leche de vaca (bajo contenido en hierro, pérdida de sangre por colitis secundaria a las proteínas de la leche), a menudo asociado con sobrepeso o alimentación con biberón después de los 12 meses. A nivel mundial, la causa de la ferropenia suele ser la **malnutrición**.

En todos los casos de anemia ferropénica debe considerarse la **pérdida de sangre** como causa posible. Los orígenes de la hemorragia, particularmente en niños mayores y adolescentes, incluyen pérdidas menstruales, epistaxis recurrentes o hemólisis intravascular con hemoglobinuria, como ocurre en enfermedades como el paludismo. La anemia ferropénica crónica secundaria a hemorragias ocultas puede deberse a una lesión del tracto gastrointestinal (GI), como una úlcera péptica, un divertículo de Meckel, un pólipos, un hemangioma o una enfermedad inflamatoria intestinal. Los lactantes pueden sufrir pérdidas intestinales de sangre de modo crónico debidas a la exposición a la proteína de la leche de vaca completa. Es característico que los lactantes afectados desarrollos una anemia que es más grave y se manifiesta antes de lo que sería de esperar por el simple aporte inadecuado de hierro. Las pérdidas de sangre diarias mantenidas en las heces pueden prevenirse mediante la lactancia materna o retrasando la introducción de la leche de vaca completa hasta después del primer año de vida y a continuación limitando la cantidad a <0,7 l/24 h. Las pérdidas de sangre no identificadas también pueden asociarse con diarrea crónica y raramente con hemosiderosis pulmonar. En los países en vías de desarrollo, las infecciones por uncinarias, *Trichuris trichiura* y *Plasmodium* a menudo contribuyen a la ferropenia. Puesto que el hierro se absorbe en el duodeno proximal con ayuda del ácido gástrico, las operaciones de derivación gástrica y la infección por *Helicobacter pylori* pueden interferir con la absorción del hierro. De manera similar, la inflamación intestinal por enfermedad celíaca y giardiasis pueden interferir también con la absorción de hierro.

Aproximadamente, el 2% de las niñas adolescentes sufren déficit de hierro, debido en gran parte al estirón puberal-adolescente y a la pérdida de sangre menstrual. Las adolescentes que están embarazadas o lo han estado presentan el mayor riesgo de déficit de hierro (más del 30%).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de los niños con anemia ferropénica se encuentran asintomáticos y son identificados por las pruebas de laboratorio sistemáticas para la detección selectiva a los 9-12 meses. La concentración normal de hemoglobina varía dependiendo de la edad, el sexo, la raza y el método de estudio, como el uso de sangre capilar venosa. El signo más fácil de detectar de la anemia ferropénica es la palidez, pero habitualmente no es visible hasta que la hemoglobina desciende a 7-8 g/dl. La palidez es más fácilmente visible en las palmas, los pliegues palmares, los lechos ungueales o la conjuntiva. Con frecuencia, los padres no detectan la palidez debido a la lenta pero progresiva disminución de la hemoglobina con el tiempo. A menudo, la primera persona que lo detecta es un familiar o un amigo. Las personas de mayor edad pueden referir intolerancia al frío, astenia, disnea inducida por el ejercicio o disminución de la agudeza mental. En la anemia ferropénica de leve a moderada (es decir, concentraciones de hemoglobina de 6-10 g/dl), los mecanismos de compensación, como el aumento de la concentración de 2,3-difosfoglicerato y la desviación de la curva de disociación del oxígeno, pueden ser tan eficaces que, aparte de una irritabilidad leve, son pocos los síntomas observados. Si la concentración de hemoglobina cae por debajo de 5 g/dl aparece irritabilidad, anorexia y letargo, y con frecuencia se ausultan soplos debidos al flujo. Cuando la hemoglobina sigue disminuyendo, puede aparecer taquicardia e insuficiencia cardíaca de alto gasto.

La ferropenia produce efectos sistémicos no hematológicos. Tanto la deficiencia de hierro como la anemia por deficiencia de hierro se asocian a un trastorno de la función neurocognitiva en la lactancia. La anemia ferropénica también se asocia a la aparición posterior de defectos cognitivos, posiblemente irreversibles. Aunque existen datos que sugieren que la deficiencia de hierro asociada a una anemia o no es la causa de estos defectos, no se ha confirmado de forma inequívoca. Algunos estudios sugieren un aumento del riesgo de convulsiones, accidente cerebrovascular, espasmos del sollozo en niños y exacerbaciones del síndrome de piernas inquietas en adultos. Dada la frecuencia de deficiencia de hierro y anemia secundaria, y el riesgo de secuelas sobre el desarrollo neurológico, es importante reducir la incidencia de esta deficiencia.

Otras secuelas no hematológicas del déficit de hierro son la **pica**, el deseo de ingerir sustancias no nutritivas, y la **pagofagia**, las ganas de ingerir hielo, síntomas sistémicos del déficit de hierro. La pica puede generar la ingesta de sustancias que contengan plomo y dar lugar a un cuadro de **saturnismo** asociado (v. cap. 739).

PRUEBAS DE LABORATORIO

En el déficit de hierro progresivo se produce una sucesión de acontecimientos bioquímicos y hematológicos (tabla 482.1). En primer lugar, desaparecen los depósitos hísticos de hierro. Esta desaparición se ve reflejada por la disminución de la **ferritina sérica**, una proteína que almacena el hierro, que proporciona una estimación de los depósitos orgánicos de hierro en ausencia de enfermedades inflamatorias. A continuación, descienden las concentraciones séricas de hierro, aumenta la capacidad de fijación de hierro en el suero (**transferrina sérica**) y la saturación de la transferrina cae por debajo de su valor normal. A medida que descienden los depósitos de hierro, disminuye la disponibilidad del hierro para unirse a la protoporfirina para formar hemo. Las protoporfirinas eritrocitarias libres se acumulan y la síntesis de hemoglobina se ve afectada. Llegado a este punto, el déficit de hierro prograe a anemia ferropénica. Al existir menos hemoglobina disponible en cada célula, los eritrocitos (ERI) son más pequeños y muestran tamaños variables. La variación del tamaño de los ERI se mide con el aumento de la anchura de la distribución de los eritrocitos (ADE). Estos cambios se asocian con una disminución de la hemoglobina corpuscular media y del volumen corpuscular medio (VCM). Las alteraciones del VCM durante el desarrollo hacen que sea necesario recurrir a valores de referencia para cada edad para reconocer una microcitosis (v. tabla 474.1). El recuento eritrocitario también disminuye. El porcentaje de reticulocitos puede ser normal o algo elevado, pero su recuento absoluto indica que la respuesta al grado de anemia es insuficiente. En la extensión de sangre periférica se observan ERI hipocrómicos microcíticos con variaciones importantes del tamaño celular. A menudo se observan ERI elipsoidales o con forma de puro (fig. 482.1). La detección del aumento de los receptores de transferrina solubles y la disminución de la concentración de hemoglobina en los reticulocitos son indicadores precoces y muy útiles del déficit de hierro, pero la disponibilidad de estas pruebas es más limitada. La **tinción para hierro en la médula ósea** es el método más exacto para diagnosticar anemia ferropénica, aunque es invasivo y costoso, y habitualmente no es necesario.

Tabla 482.1 Indicadores de anemia ferropénica

INDICADOR	VALORES LÍMITE SELECCIONADOS PARA DEFINIR EL DÉFICIT DE HIERRO	COMENTARIOS
Hemoglobina (g/dl)	<11 para los blancos no hispanos de 0,5-4 años	Cuando se utiliza de modo aislado posee poca especificidad y sensibilidad. Utilice los valores normales específicos según la edad que se muestran en la tabla 474.1. La tabla 474.2 recoge los valores normales para los afroamericanos
Volumen corpuscular medio (VCM) (μm^3)	<70 de 6-24 meses	Indicador fiable, pero tardío, del déficit de hierro Los valores disminuidos también pueden deberse a talasemia y otras causas de microcitosis. Pueden verse falsos negativos en las hepatopatías. La tabla 474.1 recoge los valores normales
Ferritina sérica (FS) ($\mu\text{g/l}$)	≤ 5 años: <12 Niños >5 años: <15 A cualquier edad en presencia de infección: <30-100	Probablemente sea la prueba de laboratorio más útil para evaluar el estado del hierro; un nivel de FS bajo es diagnóstico de anemia ferropénica en un paciente con anemia. Como reactante de fase aguda, la FS aumenta con independencia del estado del hierro en caso de inflamación aguda o crónica. Combinar la determinación de la FS y la proteína C-reactiva (PCR) puede ayudar a identificar estos falsos negativos de la FS
Contenido de hemoglobina en los reticulocitos (CHR) (pg)	Lactantes y niños pequeños: <27,5 Adultos ≤ 28	Indicador sensible que disminuye a los pocos días del inicio de la eritropoyesis ferropénica y no se ve afectado por la inflamación. Es una herramienta excelente para reconocer la ferropenia y la anemia ferropénica Pueden observarse valores falsamente normales cuando el VCM se encuentra aumentado y en la talasemia Todavía no se emplea de forma generalizada en los sistemas analizadores de hematología
Receptor de transferrina sérica (RTfs)	Los límites varían con la prueba, con la edad del paciente y su origen étnico	Este receptor soluble está regulado al alza en la ferropenia y aumenta su concentración sérica. También aumenta durante la estimulación de la eritropoyesis El RTfs no se ve afectado de modo importante por la respuesta de fase aguda. Su concentración puede aumentar en la anemia hemolítica y en otras enfermedades que incrementan la masa eritrocitaria
Saturación de la transferrina	<16%	Es barata, pero su uso se encuentra limitado por las variaciones diurnas en el hierro sérico y por muchos trastornos clínicos que afectan a las concentraciones de transferrina, incluidos procesos inflamatorios, envejecimiento y nutrición
Protoporfirina de zinc del eritrocito (PPZ) ($\mu\text{mol/mol hemo}$)	≤ 5 años: >70 Niños >5 años: >80 Niños >5 años en eritrocitos lavados: >40	Puede medirse de forma directa en una gota de sangre con un hematofluorómetro portátil Prueba de cribado útil para estudios de campo, sobre todo en niños en los que una ferropenia no complicada es una causa principal de anemia La intoxicación por plomo puede aumentar las concentraciones, sobre todo en entornos urbanos e industriales
Hepcidina	Se tiene que definir; en general ≤ 10 ng/ml	Extremadamente elevado en la anemia de la inflamación y suprimido en la anemia ferropénica, aunque su disponibilidad comercial es escasa

Adaptada de Zimmermann MB, Hurrell RF: Nutritional iron deficiency, *Lancet* 370:511-520, 2007.

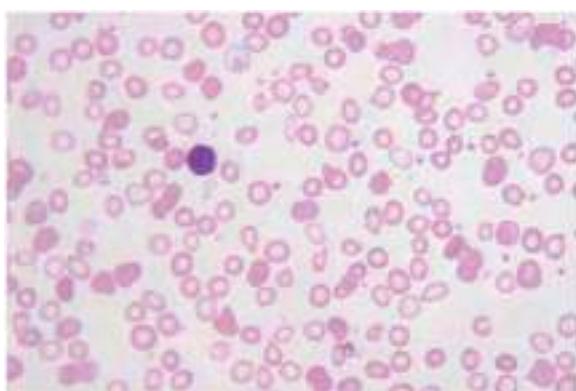


Fig. 482.1 Frotis de la sangre periférica en la ferropenia. Obsérvense los eritrocitos pequeños y pálidos (microcíticos e hipocrómicos) con tamaños y formas variables (anisopoiquilocitosis). Se ven algunos dianocitos con acumulación central de hemoglobina, así como varios microcíticos hipocrómicos algo alargados (células en lápiz). (De Fleming MD: Disorders of iron and copper metabolism, the sideroblastic anemias, and lead toxicity. 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 11-7.)

El recuento leucocitario (LEU) es normal, pero con frecuencia existe *trombocitosis*. En menos ocasiones puede aparecer trombocitopenia en el déficit de hierro, lo que puede conducir a diagnósticos erróneos de otros tipos de insuficiencia medular. Se debe estudiar la presencia de sangre oculta en heces para excluir la pérdida de sangre como causa del déficit de hierro.

Para establecer un diagnóstico de presunción en general es suficiente un hemograma completo (HC) en el que se observe anemia microcítica con aumento de ADE, disminución del recuento eritrocitario, recuento leucocitario normal y recuento plaquetario normal o elevado. Otros estudios de laboratorio, como la disminución de la ferritina sérica, la disminución del hierro sérico y el aumento de la capacidad total de fijación de hierro no suelen ser necesarios a no ser que sea necesario un diagnóstico más rápido ante una anemia grave, existan otros factores clínicos que compliquen el cuadro o la anemia no responda al tratamiento con hierro. El aumento de la hemoglobina ≥ 1 g/dl tras 1 mes de tratamiento con hierro suele ser el método más práctico para establecer el diagnóstico.

El diagnóstico de ferropenia plantea más problemas cuando no existe anemia. La ferritina sérica es una medida útil cuyo valor está aumentado y se debe medir a la vez que la proteína C-reactiva para facilitar la identificación de los falsos negativos por la inflamación simultánea. Las pruebas para detectar el receptor de transferrina soluble aumentado y la menor concentración de hemoglobina en los reticulocitos puede tener cada vez más utilidad conforme aumente su disponibilidad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las causas alternativas más comunes de anemia microcítica son la talasemia α o β y otras hemoglobinopatías, incluyendo la hemoglobina E y C (v. cap. 489.9). La anemia asociada a inflamación suele ser normocítica, pero en una minoría de los casos puede ser microcítica (v. cap. 478.1). El saturnismo puede producir anemia microcítica, pero es más frecuente que la anemia microcítica se deba inicialmente a un déficit de hierro que produce pica y de forma secundaria, a una intoxicación por plomo (v. cap. 73921). En la **tabla 482.2** se comparan los resultados de las pruebas de laboratorio en el diagnóstico de las anemias microcíticas más frecuentes. En la **tabla 482.3** se exponen otras etiologías de anemia microcítica (v. cap. 483). Aunque el recuento de plaquetas puede ser anormal, el recuento de LEU y neutrófilos debería ser normal.

Tabla 482.2 | Pruebas de laboratorio para distinguir las anemias microcíticas más frecuentes

PRUEBA	ANEMIA FERROPÉNICA	TALASEMIA α O β	ANEMIA DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS
Hemoglobina	Disminuida	Disminuida	Disminuida
VCM	Disminuido	Disminuido	Normal-disminuido
ADE	Elevada	Normal o mínimamente elevada	Normal-elevada
Recuento eritrocitario	Disminuido	Normal-elevado	Normal-disminuido
Ferritina sérica	Disminuida	Normal	Elevada
Capacidad de fijación total de hierro	Elevada	Normal	Disminuida
Saturación de la transferrina	Disminuida	Normal	Disminuida
PEL	Elevada	Normal	Elevada
Receptor de transferrina soluble	Elevado	Normal	Normal
Concentración de hemoglobina en los reticulocitos	Disminuida	Normal	Normal-disminuida

ADE, amplitud de distribución eritrocitaria; PEL, protoporfirina eritrocitaria libre; VCM, volumen corpuscular medio.

Adaptada de Zimmermann MB, Hurrell RF: Nutritional iron deficiency, *Lancet* 370:511-520, 2007.

Tabla 482.3 | Diagnóstico diferencial de la anemia microcítica que no responde al tratamiento con hierro oral

Mal cumplimiento terapéutico (la intolerancia verdadera al Fe es poco frecuente)
Dosis terapéutica o fármaco incorrecto
Malabsorción del hierro administrado (enfermedad celíaca, giardiasis, otra)
Fármacos
Antiácidos
Inhibidores de la bomba de protones
Antihistamínicos H ₂
Fibra
Taninos
Fitatos
Pérdida de sangre mantenida, p. ej., gastrointestinal, menstrual y pulmonar
Infección o enfermedad inflamatoria concurrente que inhibe la respuesta al hierro
Déficit de folato o de vitamina B ₁₂ concurrente
Toxicidad por plomo o aluminios
Diagnósticos distintos a ferropenia
Talasemias
Enfermedades con hemoglobina C y E
Anemia de las enfermedades crónicas
Saturnismo
Talasemias falciformes, enfermedad con hemoglobina SC
Anemia ferropénica refractaria al hierro (AFRH; v. cap. 482.1)
Otras anemias microcíticas menos frecuentes (v. cap. 483)

Cuando se reconoce una anemia exclusivamente por la hemoglobina o el hematocrito, el 60% de los niños de países desarrollados tiene una explicación distinta a la ferropenia. Se debe tener cuidado y no tratar a estos niños con hierro sin realizar antes un HC y recuento diferencial para garantizar que no presentan un proceso más grave que pueda quedar sin diagnóstico.

PREVENCIÓN

El déficit de hierro debe prevenirse para evitar sus manifestaciones sistémicas y la anemia. Se debe fomentar la lactancia materna, con adición de suplementos de hierro a la edad de 4 meses. Los lactantes que no se alimentan mediante lactancia materna deben recibir únicamente fórmulas enriquecidas en hierro (12 mg de hierro/l) durante el primer año y posteriormente la leche de vaca debe limitarse a <0,5-0,7 l al día. Este enfoque fomenta la ingesta de alimentos más ricos en hierro y evita la pérdida de sangre debida a la enteropatía inducida por la leche de vaca.

Las pruebas de cribado rutinarias en todos los niños cuantificando la hemoglobina o el hematocrito se realizan a la edad de 9-12 meses o antes, si a los 4 meses el niño presenta factores de riesgo importantes para sufrir ferropenia, como recomienda la American Academy of Pediatrics (AAP). El

Tabla 482.4 | Respuestas al tratamiento con hierro en la anemia ferropénica

INTERVALO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE HIERRO	RESPUESTA
12-24 horas	Sustitución de las enzimas intracelulares que contienen hierro; mejoría subjetiva; menor irritabilidad; mayor apetito; aumento del hierro sérico
36-48 horas	Respuesta inicial de la médula ósea; hiperplasia eritroide
48-72 horas	Reticulocitosis, con máximo a los 5-7 días
4-30 días	Aumento de la concentración de hemoglobina; aumento del volumen corporcular medio; aumento de la ferritina
1-3 meses	Depósitos llenos

U.S. Preventive Service Task Force no recomienda ni desaconseja el cribado sistemático. El cribado sistemático de la hemoglobina a los 12 meses no detecta la ferropenia sin anemia. Se debe realizar cribado con un HC a los niños que tengan factores de riesgo identificados.

TRATAMIENTO

La respuesta constante de la anemia ferropénica a la administración de cantidades adecuadas de hierro es una característica importante tanto para el diagnóstico como para el tratamiento (tabla 482.4). La administración oral de sales ferrosas simples (las más frecuentes son las de tipo sulfato ferroso) es un tratamiento barato y eficaz. No existen pruebas de que la adición de ningún oligoelemento, vitamina ni otras sustancias hematínicas incremente de forma significativa la respuesta a las sales ferrosas simples. El calcio y la fibra pueden reducir la absorción del hierro, aunque esto se puede superar con la administración simultánea de vitamina C. El té inhibe significativamente la absorción del hierro. Aparte del sabor desagradable, la intolerancia al hierro oral es rara en los niños pequeños, aunque los mayores y adolescentes desarrollan a veces molestias GI que pueden mejorar con dosis menores de hierro.

La dosis terapéutica debe calcularse en términos de hierro elemental. Una dosis diaria total de 3-6 mg/kg de hierro elemental dividida en 1 o 2 tomas es adecuada y las dosis más elevadas se reservan para los casos más graves. La dosis máxima es de 150-200 mg de hierro elemental diarios. En relación con el peso del sulfato ferroso, el hierro elemental es el 20% y lo ideal es administrarlo entre comidas acompañado de zumo que contenga vitamina C, aunque este calendario no suele ser importante con una dosis terapéutica óptima. Las formulaciones parenterales de hierro solo se plantean cuando existe malabsorción o cuando el cumplimiento terapéutico es malo, ya que

las presentaciones orales son igual de rápidas y efectivas, mucho más baratas y menos tóxicas. Cuando sea necesario, se dispone de hierro-dextrano de bajo peso molecular intravenoso, sacarosa férrica, carboximaltosa férrica y gluconato férrico por vía parenteral, aunque la U.S. Food and Drug Administration (FDA) solo ha aprobado el hierro dextrano de bajo peso molecular para su uso en niños con ferropenia.

El tratamiento con hierro puede aumentar la virulencia del paludismo y de algunas bacterias gramnegativas, sobre todo en países en vías de desarrollo. Las sobredosis de hierro se asocian a la infección por *Yersinia*.

Además del tratamiento con hierro, la educación dietética suele ser necesaria. Debe limitarse la ingesta excesiva de leche, especialmente de vaca. También se debe aumentar el hierro de la alimentación. El hierro de fuentes hemáticas tiene una biodisponibilidad 10 veces mayor que el hierro de fuentes no hemáticas. La deficiencia de hierro en las niñas adolescentes secundaria a una menorragia se trata con hierro y control menstrual mediante hormonoterapia (v. cap. 142.2).

Si la anemia es leve, el único estudio adicional consiste en repetir el hemograma, aproximadamente, 4 semanas después de iniciar el tratamiento. En dicho momento, la hemoglobina suele haber aumentado, al menos, 1-2 g/dl y a menudo se ha normalizado. Si la anemia es más grave, se puede realizar una confirmación más rápida del diagnóstico gracias a la aparición de reticulocitos generalmente a las 48-96 horas de iniciar el tratamiento. Posteriormente, la hemoglobina comienza a aumentar 0,1-0,4 (g/dl)/día dependiendo de la gravedad de la anemia. Para restablecer los depósitos de hierro, la administración de hierro debe continuar durante 2-3 meses, una vez normalizados los valores sanguíneos para recuperar las reservas de hierro. Para lograr una buena respuesta, resulta fundamental un buen seguimiento. Cuando la anemia responde mal o no responde al tratamiento con hierro, se deben realizar múltiples consideraciones, como sospechar diagnósticos distintos al déficit de hierro (v. tabla 482.3). Si hay dudas sobre el cumplimiento o la absorción, se puede realizar una prueba de absorción del hierro oral.

Puesto que en el déficit de hierro típico es posible predecir con seguridad una respuesta sanguínea rápida, las transfusiones raramente están indicadas. Solo deberían utilizarse cuando sea inminente una insuficiencia cardíaca o si la anemia es muy grave y existen pruebas de que existe una pérdida de sangre importante mantenida. Salvo que exista un sangrado activo, las transfusiones se deberían administrar lentamente para evitar precipitar o agravar una insuficiencia cardíaca congestiva.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

482.1 Anemia ferropénica refractaria al hierro

Karin E. Finberg

La anemia ferropénica refractaria al hierro (**AFRH**) es un infrecuente trastorno autosómico recesivo del equilibrio del hierro sistémico que se caracteiza por defectos en la absorción y la utilización del hierro. Los pacientes con AFRH tienen anemia ferropénica refractaria al tratamiento con hierro oral y responden tan solo de forma parcial a la administración parenteral de hierro.

ETIOLOGÍA

La AFRH se debe a mutaciones con pérdida de función del gen *TMPRSS6* (proteasa de serina transmembrana 6). Al menos, 45 mutaciones diferentes de *TMPRSS6* se han asociado al fenotipo de AFRH; la mayor parte de las mutaciones son específicas de familias individuales. El defecto genético subyacente a la AFRH causa una alteración de la producción regulada de *hepcidina*, un pequeño péptido liberado por los hepatocitos que actúa como principal regulador hormonal del equilibrio del hierro sistémico. La hepcidina regula la entrada de hierro en la circulación reduciendo la salida de hierro desde los enterocitos intestinales, así como desde los macrófagos reticuloendoteliales (que reciclan el hierro procedente de los ERI senescentes fagocitados). Puesto que la producción de hepcidina está regulada en respuesta a los depósitos de hierro del cuerpo, el hígado normalmente responde a la ferropenia sistémica reduciendo la producción de hepcidina, lo que permite que haya un modo de elevar la sideremia circulante y así incrementar la disponibilidad del hierro para la eritropoyesis. Sin embargo, en los pacientes con AFRH las concentraciones de hepcidina circulante están anormalmente elevadas. Esta elevación de la hepcidina explica la fisiopatología subyacente a la AFRH, como 1) la aparición de ferropenia sistémica en respuesta a una disminución de la absorción intestinal, 2) la ineficacia de las formulaciones orales para tratar la anemia y 3) la peor utilización de las formulaciones de

hierro parenterales, que requieren el procesamiento de los macrófagos antes de que el hierro pueda estar disponible para la eritropoyesis. El producto del gen *TMPRSS6*, una proteasa de serina transmembrana denominada *matriptasa 2*, suprime la producción de hepcidina atenuando la transducción de señales por una importante vía de transducción que favorece la transcripción de la hepcidina por los hepatocitos en respuesta a los ligandos de la proteína morfógena del hueso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con AFRH tienen anemia microcítica e hipocrómica asociada a **hiposideremia** intensa, que habitualmente se manifiesta en la primera infancia. El tratamiento con un ciclo de hierro oral a una dosis y con una duración adecuadas (v. cap. 482) generalmente no produce una respuesta hematológica. Cuando se observa una respuesta, no se mantiene después de suspender el tratamiento con hierro oral, y la hiposideremia persiste. En los pacientes con AFRH, la anemia no se ha detectado en el momento del nacimiento y se ha descrito que el fenotipo clínico se desarrolla solo después del período neonatal. Habitualmente, la anemia se identifica durante el cribado de laboratorio que se realiza como parte de la evaluación pediátrica habitual. A pesar de la ferropenia crónica, se ha visto que los pacientes afectados tienen un crecimiento y un desarrollo neurocognitivo normales en el seguimiento a largo plazo. La presencia de un hermano afectado puede sugerir una base hereditaria para la enfermedad. Sin embargo, muchos casos parecen esporádicos por el modo de transmisión recesivo y por los pequeños tamaños de las familias. La anemia y la microcitosis tienden a mejorar con la edad, lo que puede reflejar las mayores necesidades de hierro para el crecimiento durante la infancia. Sin embargo, en algunos casos es posible no detectar la anemia hasta la edad adulta, lo que sugiere que la AFRH puede pasar inadvertida.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los niños con AFRH habitualmente presentan anemia microcítica moderada o grave (hemoglobina, 6-9 g/dl). Los índices eritrocitarios son notables por un VCM muy bajo (habitualmente, 45-65 fl). La morfología en el frotis de la sangre periférica es similar a la que se observa en la anemia ferropénica adquirida grave y muestra ERI microcíticos e hipocrómicos con una marcada variación de tamaño y forma. La hiposideremia es grave y la saturación de transferrina habitualmente es <5%. La concentración de ferritina sérica puede ser baja o estar en el intervalo normal, aunque generalmente está excesivamente elevada en relación con el grado de ferropenia. Los resultados de la *provocación con hierro oral*, una técnica mínimamente invasiva que evalúa la capacidad de incrementar las concentraciones de hierro séricas después de la administración oral de sulfato ferroso, puede ayudar a distinguir un defecto de la absorción intestinal de hierro de otras causas de ferropenia crónica. Aunque no es específico de la AFRH, no conseguir un aumento adecuado de la concentración de hierro sérico indica un defecto en la absorción intestinal de hierro. Se puede realizar la secuenciación del gen *TMPRSS6* para establecer el diagnóstico genético. El hallazgo de una concentración anormalmente elevada de hepcidina en el suero o el plasma respalda el diagnóstico de AFRH, aunque no es un hallazgo específico. Sin embargo, aunque se han desarrollado múltiples métodos analíticos para medir las concentraciones de hepcidina en el entorno de investigación, hasta ahora ninguno ha sido autorizado por la FDA para su uso clínico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se debe diferenciar la AFRH de las formas adquiridas de ferropenia (v. cap. 482) y de otras causas genéticas de anemia microcítica, como las talasemias. Se debe excluir hemorragia digestiva, insuficiencia en la alimentación y trastornos intestinales adquiridos asociados a malabsorción (p. ej., enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal o infección por *Helicobacter pylori*). Otras infrecuentes anemias microcíticas recesivas que se deben a defectos en la utilización del hierro por los eritroblastos se pueden diferenciar de la AFRH por sus características clínicas y de laboratorio específicas. Por ejemplo, los pacientes con mutaciones de *SLC11A2*, que codifica un transportador de metales divalentes que desempeña funciones fundamentales en los eritroblastos, los enterocitos y los macrófagos, tienen concentraciones séricas de hierro elevadas y presentan sobrecargas sistémica de hierro, mientras que los pacientes con **atransferrinemia hereditaria** (causada por mutaciones del gen de la transferrina) tienen concentraciones de transferrina sérica bajas o indetectables acompañadas por depósito en los tejidos parenquimatosos de hierro no unido a transferrina. Como los estímulos inflamatorios inducen la producción de hepcidina, la elevación de la hepcidina es también una manifestación de la **anemia de las enfermedades crónicas** (AEC). Sin embargo, al contrario de lo que ocurre en los pacientes con AFRH, en los que la alteración de la regulación de la hepcidina es congénita, los pacientes

con AEC generalmente conservan unos depósitos de hierro normales o elevados debido a la naturaleza adquirida de la elevación de la hepcidina (v. cap. 478.1). Las causas médicas poco habituales que pueden simular una AFRH incluyen enfermedad de Castleman, linfangiomas, gastritis autoinmunitaria, infección por *H. pylori* y mutaciones de KCNQ1.

TRATAMIENTO

Debido a la fisiopatología subyacente a la AFRH, es necesario el *aporte de hierro parenteral* para corregir la anemia. Aunque el tratamiento con hierro parenteral eleva los depósitos corporales de hierro, la respuesta hematológica suele ser lenta y no permite corregir por completo el trastorno. Esto probablemente se deba a la insuficiente salida del hierro procesado desde los macrófagos hasta la circulación, una consecuencia esperada de la elevación de la hepcidina. Las concentraciones de la ferritina sérica aumentan con el tratamiento con hierro parenteral con un patrón dependiente de la dosis y pueden plantear preocupación por la sobrecarga de hierro, que cabría esperar que tuviera un patrón de carga de hierro reticulocitodéntelial y no parenquimatoso. A la vista del escaso número de casos de AFRH descritos hasta la fecha, todavía no se ha determinado la formulación y la posología óptimas del hierro parenteral. Aunque parece que los suplementos de hierro orales no desempeñan un papel importante en el tratamiento de la AFRH, la adición de ácido ascórbico a un suplemento oral con sulfato ferroso se ha asociado a respuestas hematológicas en casos aislados. No se ha visto que el tratamiento con eritropoyetina recombinante produzca una mejoría clínica significativa en los pacientes con AFRH.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 483

Otras anemias microcíticas

Jennifer A. Rothman

Se deben sospechar varias anemias microcíticas poco frecuentes cuando un niño con anemia microcítica no responde a la administración de hierro oral. Estas anemias incluyen la talasemia y el rasgo talasémico (v. cap. 489), la poiquilocitosis del lactante y la piropoiquilocitosis hereditaria (cap. 486) y la anemia de las enfermedades crónicas (cap. 478.1). Además, otros infrecuentes trastornos nutricionales y trastornos del metabolismo del hierro pueden causar microcitosis.

POIQUILOCITOSIS DEL LACTANTE Y PIROPOIQUILOCITOSIS HEREDITARIA

Los lactantes con una **eliptocitosis hereditaria** común (v. cap. 486) pueden debutar con una anemia hemolítica caracterizada por una notable poiquilocitosis con gemación y fragmentación de los eritrocitos (ERI). Estos pequeños fragmentos de ERI reducen el volumen corporcular medio (VCM) y producen microcitosis. Hacia los 2 años, estos hallazgos son típicos en la eliptocitosis hereditaria. La **piropoiquilocitosis hereditaria** es una variante mucho menos frecuente de eliptocitosis hereditaria, en la que la anemia hemolítica grave y los cambios en los ERI son más intensos.

DEFICIENCIA DE COBRE

La deficiencia de cobre es una causa infrecuente de anemia microcítica y disfunción neurológica. El cobre se absorbe en el estómago y el duodeno proximal. Su deficiencia se asocia a malabsorción, malnutrición grave a menudo por la ingesta exclusiva de leche; cirugía gástrica o formas de alimentación que excluyen el estómago y el duodeno, o nutrición parenteral sin aporte de suplementos de cobre por error. El zinc y el cobre se absorben competitivamente en el tubo digestivo, por lo que el exceso de zinc puede llevar de forma accidental a la deficiencia de cobre. El diagnóstico se realiza midiendo la concentración de cobre sérico y posiblemente la concentración de zinc. El tratamiento incluye suplementos orales o parenterales, dependiendo de la causa subyacente.

DEFECTOS DEL METABOLISMO DEL HIERRO

Algunas anemias microcíticas poco frecuentes se asocian a defectos en la circulación y regulación del hierro. La mayoría son hereditarias y se suelen diagnosticar durante la infancia, e incluyen defectos de la absorción, el

transporte, la utilización y el reciclado del hierro. Un *defecto de la absorción del hierro* es la **anemia ferropénica refractaria al hierro** (v. cap. 482.1). Los *defectos en el reciclado del hierro* incluyen aceruloplasminemia y atransferrinemia. La **aceruloplasminemia** es un trastorno autosómico recesivo del gen CP que codifica la ceruloplasmina. El hierro no se puede transportar adecuadamente desde los macrófagos hasta el plasma para estar disponible para la producción de ERI, sino que, por el contrario, se acumula en el encéfalo y los órganos viscerales. El diagnóstico se establece con una combinación de ausencia de ceruloplasmina sérica, concentraciones séricas bajas de cobre y hierro, elevación de la ferritina e incremento de la concentración de hierro en el hígado. La hipotransferrinemia o **atransferrinemia** es también un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones del gen de la transferrina (TF). El diagnóstico se establece por la transferrina sérica baja o ausente y la sobrecarga de hierro en el hígado. El estudio genético puede confirmar el diagnóstico de ambos trastornos. El tratamiento incluye quelantes del hierro, reducción de los suplementos de hierro y del hierro de la alimentación, y posiblemente plasma fresco congelado para reposar ceruloplasmina y/o transferrina. Se dispone de infusiones de transferrina purificada (apotransferrina).

Los *defectos del uso mitocondrial de hierro* son una serie amplia de trastornos hereditarios o adquiridos que se conocen como **anemias sideroblásticas** (tabla 482.1). Se han descrito varios genes asociados a este trastorno. El trastorno de la síntesis del hemo condiciona la retención de hierro dentro de las mitocondrias de los ERI de la médula ósea. La distribución perinuclear de estas mitocondrias determina un patrón de tinción con hierro alrededor del núcleo, causa de los **sideroblastos en anillo** (fig. 483.1), que se distinguen de la distribución citoplásica más difusa del hierro en los precursores de los eritrocitos normales. La anemia se caracteriza por la presencia de eritrocitos hipocrómicos y microcíticos mezclados con otros normales, y el hemograma refleja una amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) muy elevada. La concentración sérica de hierro suele estar elevada y lo mismo sucede con la saturación de hierro de la transferrina.

La anemia sideroblástica *congénita* suele ser un trastorno ligado al X, que casi siempre se relaciona con mutaciones de la isoenzima eritrocítica de la ácido 5-ALA sintetasa, la enzima que limita la velocidad de la reacción en la síntesis del hemo. Un cofactor importante para la ácido 5-ALA sintetasa es el **piridoxal fosfato**, habiéndose descrito varias mutaciones que aparecen cerca del sitio de unión. Varias de las mutaciones ocurren cerca del lugar de unión del piridoxal fosfato. Las anemias graves se manifiestan en la lactancia o primera infancia, mientras que las más leves pueden no hacerse evidentes hasta los primeros años de la vida adulta o incluso más tarde. Las manifestaciones clínicas consisten en palidez, ictericia y esplenomegalia moderada, hepatomegalia o ambas. La gravedad de la anemia es variable y, así como algunos pacientes no necesitan tratamiento, otros han de recibir transfusiones de hematies de manera regular. Un subgrupo de enfermos con anemia sideroblástica hereditaria desarrolla respuesta hematológica a dosis de piridoxina de 50-200 mg/día. La sobrecarga de hierro se manifiesta por elevación de la ferritina sérica, del hierro sérico y por aumento de la saturación de la transferrina, y constituye una complicación importante de esta enfermedad. Incluso en algunos casos con anemia leve o inexistente pueden encontrarse signos clínicos de sobrecarga de hierro (p. ej., diabetes mellitus, disfunción hepática), que puede requerir terapia quelante del hierro. En los

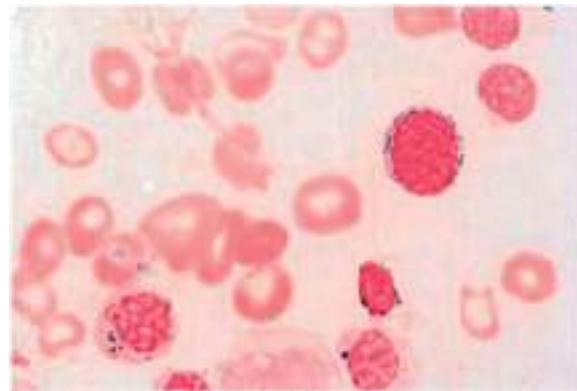


Fig. 483.1 Sideroblastos en anillo en el síndrome mielodisplásico (anemia refractaria con sideroblastos en anillo): tinción de hierro. (De Ryan DH, Cohen HJ: Bone marrow examination. En Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ et al., editors: Hematology, ed 4, Philadelphia, 2005, Churchill Livingstone.)

Características clínicas y genéticas de las anemias sideroblásticas congénitas									
	ASLX	SLC25A38	ASLX/A	GLRX5*	SPMP	MLASA/PUS1	MLASA	ASIFRD	AMST
Herencia	Ligada a X	Autosómica recesiva	Ligada a X	Autosómica recesiva	Materna [†]	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva
Cromosoma	p11.21	3p22.1	q13	14q32.2	ADNmt	14q24.33	12p11.21	?	1q23.3
Gen	ALAS2	SLC25A38	ABCB7	GLRX5	Variable	PUS1	YARS2	TRNT1	SLC19A2
Distribución por sexos	H > M	H = M	H	H	H ≈ M	H = M	H = M	H = M	H = M
Fenotipo de portador	+	-	+	?	NP	-	-	-	-/+
Volumen corpuscular medio	↓↓ [‡]	↓↓	↓/Normal	↓↓	↑	Normal/↑	Normal/↑	↓	↑
Sobrecarga de hierro	+ / ++	++	-	++	-/+	-/+	-/+	+	-
Respuesta a vitaminas	Piridoxina	-	-	-	-	-	-	-	Tiamina
Transfusión	-/+	++	-	+	+	+/-	+/-	+/-	-
Fenotipos asociados	-	-	Hipoplasia cerebelosa, ataxia	-	Insuficiencia pancreática exocrina, citopenias, acidosis láctica, miopatía	Miopatía, acidosis láctica, malformaciones craneofaciales, incapacidad intelectual	Miopatía, acidosis láctica	Inmunodeficiencia, fiebre, retraso en el desarrollo, otros trastornos	Diabetes mellitus, sordera

*Se ha descrito una mutación de GLRX5 en solo un paciente.

[†]Prácticamente todos los casos de SPMP son esporádicos, aunque hay más casos heredados por la vía materna.

[‡]El volumen corpuscular medio suele ser normal o está ligeramente aumentado en mujeres portadoras.

AMST, anemia megaloblástica sensible a tiamina; ASIFRD, anemia sideroblástica, inmunodeficiencia (linfocitos B), fiebre periódica y retraso en el desarrollo; ASLX, anemia sideroblástica ligada a X; ASLX/A, anemia sideroblástica ligada a X y ataxia espinocerebelosa; MLASA, miopatía mitocondrial, acidosis láctica y anemia sideroblástica; SPMP, síndrome pancreático y medular de Pearson.

-, ausente; +, presente; ↑, aumento; ↓, disminución; ADNmt, ADN mitocondrial; NP, no procede.

Adaptada de Fleming MD: Congenital sideroblastic anemias: iron and heme lost in mitochondrial translation, Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011, pp 525-553.

niños afectados dependientes de transfusiones de hematíes se ha utilizado el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Una variante peculiar de la anemia sideroblástica congénita es el **síndrome de Pearson** (v. cap. 476), aunque la anemia suele ser *macrocítica* en lugar de *microcítica*. Otra variante infrecuente de anemia sideroblástica se debe a mutaciones de *TRNT1* y se manifiesta con retraso del desarrollo, fiebre periódica e inmunodeficiencia de linfocitos B, además de anemia sideroblástica.

Las anemias sideroblásticas *adquiridas* pueden desencadenarse por deficiencia de cobre o fármacos y toxinas, que alteran el metabolismo mitocondrial del hierro, como el plomo, el cloranfenicol, la penicilamina, el etanol o la isoniazida. Los síndromes sideroblásticos neoplásicos adquiridos (mielodisplasias) existentes en adultos son muy infrecuentes en los niños.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Sección 3

Anemias hemolíticas

Capítulo 484

Definiciones y clasificación de las anemias hemolíticas

Matthew D. Merguerian
y Patrick G. Gallagher

La **hemólisis** se define como la destrucción prematura de los eritrocitos (ERI). Si la velocidad de destrucción supera la capacidad de la médula ósea para producir ERI adicionales, la consecuencia será una anemia. La vida media de los eritrocitos es de 110-120 días (semivida, 55-60 días) y alrededor del 0,85% de ellos (los más viejos) son eliminados y sustituidos cada día. Cuando ocurre una hemólisis, la vida media del eritrocito se acorta, el recuento eritrocitario disminuye, la eritropoyetina aumenta y se estimula la actividad eritropoyética de la médula ósea. Esta secuencia da lugar a hiperplasia eritroide compensadora con elevación de la producción de eritrocitos, que se refleja en el aumento del recuento reticulocitario. La médula ósea puede duplicar o triplicar su liberación de reticulocitos de forma aguda e incluso multiplicar por 6 o por 8 las cifras normales en casos de hemólisis crónica. Cuando existe hemólisis, el porcentaje de reticulocitos

puede corregirse midiendo la magnitud de la producción medular de la forma siguiente:

$$\text{Índice reticulocitario} = \% \text{ de reticulocitos} \times \frac{\text{Hematocrito observado}}{\text{Hematocrito normal}} \times \frac{1}{\mu}$$

donde μ es un factor de maduración (de 1 a 3) relacionado con la gravedad de la anemia (fig. 484.1). El índice reticulocitario normal es de 1, por lo que el índice mide el número de veces que se encuentra aumentada la eritropoyesis (p. ej., el doble o el triple).

Dado que el índice reticulocitario es básicamente una medida de la producción diaria de eritrocitos, el factor de maduración μ proporciona esta corrección.

Cuando la hemólisis es crónica, la hiperplasia eritroide compensadora puede provocar la expansión del espacio medular a expensas del hueso cortical. Este efecto es particularmente evidente en niños con anemia hemolítica crónica, como los que tienen talasemia. Estas alteraciones pueden ponerse de manifiesto en la exploración física o en las radiografías de cráneo y de huesos largos. En los casos graves hay mayor propensión a las fracturas de los huesos largos. La hemólisis también lleva a mayor degradación de la hemoglobina. Este proceso puede dar lugar a hiperbilirrubinemia indirecta, aumento de la excreción biliar de derivados del pigmento hemo y formación de cálculos de bilirrubinato.

Durante la hemólisis se alteran las proteínas plasmáticas fijadoras del grupo hemo (fig. 484.2). La hemoglobina se une a la haptoglobina y a la hemopexina, y las dos se eliminan con mayor rapidez en forma de complejos unidos al hemo. El hemo oxidado se une a la albúmina para formar metahemalbúmina, cuya concentración aumenta en el plasma durante la hemólisis. Cuando se supera la capacidad de captación de estas moléculas fijadoras del hemo, aparece hemoglobina libre en el plasma. Se considera que la presencia de hemoglobina libre en el plasma es una prueba concluyente de hemólisis intravascular. La hemoglobina libre se disocia en dímeros que se filtran a través del riñón. Cuando se supera la capacidad de reabsorción



Fig. 484.1 Número de días de maduración de los reticulocitos a eritrocitos maduros en la médula ósea y en la sangre. La duración de la maduración como reticulocitos sanguíneos se representa como μ , que se utiliza para la corrección en la ecuación expuesta en el capítulo. (Modificada de Hillman RS, Finch CA: Red cell manual. Philadelphia, 1983, FA Davis.)

tubular de los riñones para la hemoglobina, aparece hemoglobina libre en la orina. Incluso en ausencia de hemoglobinuria, puede haber pérdida de hierro por reabsorción de la hemoglobina y descamación de las células del epitelio renal en las que el hierro se almacena en forma de hemosiderina; en casos de hemólisis intravascular crónica, la pérdida de hierro puede dar lugar a una deficiencia de hierro. La presencia mantenida de hemoglobina libre y hemina en la circulación se ha relacionado con enfermedad vascular, como hipertensión pulmonar, trombosis, inflamación y deterioro funcional renal.

Las anemias hemolíticas pueden clasificarse de diferentes formas. Pueden clasificarse dependiendo de que haya una alteración celular del eritrocito (**intrínsecas** o intracorpusculares) o una alteración extracelular del eritrocito (**extrínsecas** o extracorpuscules), secundarias a anticuerpos, factores mecánicos o factores plasmáticos. La anemia hemolítica puede clasificarse también dependiendo de que sea **hereditaria** o **adquirida**; de que la hemólisis se deba a un mecanismo **inmunitario** o **no inmunitario**; de que la hemólisis sea **aguda** o **crónica**, o de que la hemólisis se produzca en la vasculatura (**intravascular**) o en el sistema reticuloendotelial (**extravascular**) (tablas 484.1 y 484.2). La mayor parte de los defectos intrínsecos son hereditarios, como los trastornos hereditarios de la membrana eritrocitaria, los defectos metabólicos del eritrocito y los trastornos de la hemoglobina (aunque la hemoglobinuria paroxística nocturna es adquirida). La mayor parte de los defectos extrínsecos son adquiridos; los ejemplos incluyen los trastornos de mecanismo inmunitario como la hemólisis por aglutininas calientes y frías, y otros de mecanismo no inmunitario como enfermedades sistémicas, efectos mediados por fármacos o toxinas, y destrucción mecánica de los eritrocitos (aunque la abetalipoproteinemia con acantocitosis es hereditaria).

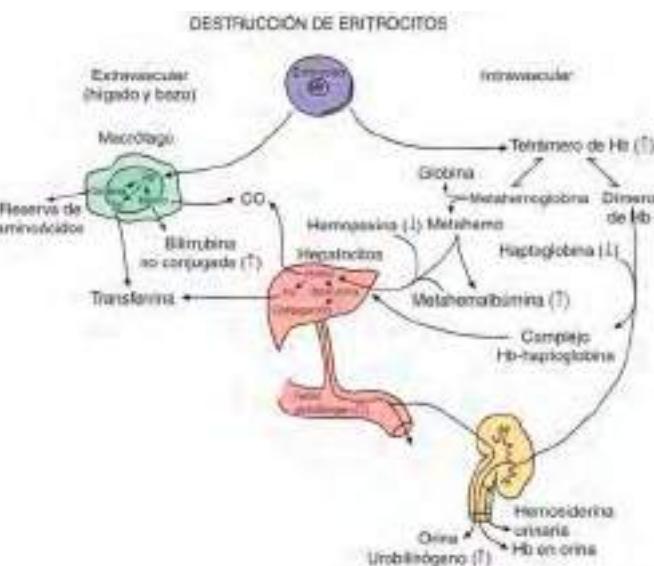


Tabla 484.1 Clasificación de las anemias hemolíticas de causa no inmune (cont.)

TRASTORNOS/CAUSAS	HALLAZGOS DE LABORATORIO	PRUEBA DIAGNÓSTICA
TRASTORNOS ADQUIRIDOS		
<i>Anemias hemolíticas microangiopáticas</i> PTT, SHU, CID, cáncer, válvulas cardíacas	Esquistocitos, fragmentos de eritrocitos	Dirigidas al diagnóstico
Infecciones Paludismo, babesiosis, Clostridium perfringens	Parásito (paludismo, babesiosis)	Tinción de Giemsa (babesiosis)
Toxinas y agentes físicos Arsénico, plomo, cobre Venenos de insectos, arañas, serpientes	Punteado basófilo (plomo) Esquistocitos, fragmentos	Concentraciones de elementos Dirigidas al diagnóstico
Enfermedades sistémicas Enfermedad hepática Quemaduras Hemoglobinuria paroxística nocturna	Acantocitos, dianocitos Esféricitos, células vesiculares, fragmentos Variable	Pruebas funcionales hepáticas Dirigidas al diagnóstico Címetría de flujo

CID, coagulación intravascular diseminada; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; PTT, púrpura trombótica trombocitopénica; SHU, síndrome hemolítico urémico.
De Cornett PA: Hemolytic anemia. En Conn's current therapy, Philadelphia, 2017, Elsevier (Table 1, p 374).

Tabla 484.2 Etiología de las anemias hemolíticas

HEMÓLISIS INTRÍNSECA	
Hemoglobinopatías	
Talasemias α	Inmunodeficiencia adquirida
Talasemias β	Infección por el VIH
Enfermedad drepanocítica	Neoplasia maligna (trastornos linfoproliferativos: linfomas)
Hemoglobinas inestables	Infección
Defectos de la membrana de los ER	Posttrasplante
Esferocitosis hereditaria	
Eliptocitosis hereditaria, piropoiquilocitosis y otros trastornos relacionados	
Síndromes de estomatocitosis hereditaria	
Xerocitosis	Aglutininas frías
Hidrocitosis	Primaria
Síndrome de ausencia de Rh	Secundaria
Deficiencia de GLUT1	Infección (p. ej., Mycoplasma, VEB, sífilis)
Enfermedad de Tangier	Neoplasia maligna
Abetalipoproteinemia	Linfocítica
Fitosterolemia	No linfocítica
Enzimopatías	Mixta, calientes y frías
Alteración con derivación de la HMP	LES y otros trastornos reumáticos
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	Hemoglobinuria paroxística por frío
Defecto de Embden-Meyerhof (glucólisis)	Inmunitaria
Piruvato cinasa	Postinfecciosa
Hexocinasa	
Glucosa fosfato isomerasa	
Fosfofructocinasa	Otros
Triosa fosfato cinasa	Veneno de la araña reclusa
Fosfoglicerato cinasa	Toxinas: arsénico, plomo, cobre
Deficiencia de aldolasa	Sepsis por clostrídios
Defecto del metabolismo del glutatión	Veneno de serpiente
Deficiencia de 5'-nucleotidasa	
HEMÓLISIS EXTRÍNSECA	
Mecanismo inmunitario	
Primaria	FRAGMENTACIÓN DE ERITROCITOS
Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos que reaccionan a altas temperaturas	Microangiopatía trombótica (MAT) primaria
Anemia hemolítica aloinmune	Hereditaria
Reacción transfusional hemolítica aguda	Deficiencia de ADAMTS13/PTT (mutaciones de ADAMTS13)
Reacción transfusional hemolítica diferida	Mediada por el complemento (mutaciones de CFH, CFI, CFB, C3, CD46)
Anemias hemolíticas medicamentosas (algunos tipos)	Mediada por el metabolismo (mutaciones de MMACHC)
Secundaria	Mediada por la coagulación (mutaciones de DGKE, PLG, THBD)
Trastornos autoinmunes o inflamatorios	Adquirida
Síndrome de Evans	PTT (autoanticuerpos)
Inmunodeficiencia primaria	MAT mediada por la toxina Shiga (PTT-SH)
Síndrome de Wiskott-Aldrich	SHU inducido por neumococos
Inmunodeficiencia variable común	Medicamentosa (mecanismo inmunitario)
	Medicamentosa (relacionada con dosis tóxicas)
	Mediada por el complemento (anticuerpos)
	Deficiencia de vitamina B ₁₂
	Trastornos sistémicos
	CID; muchas causas
	HELLP (hemólisis, frotis sanguíneo microangiopático, elevación de las enzimas hepáticas, recuento plaquetario bajo)
	Neoplasia maligna
	Hipertensión maligna
	Crisis renal en la esclerodermia

Tabla 484.2 Etiología de las anemias hemolíticas (cont.)

Síndrome antifosfolípido	Traumatismo mecánico
Infección	Hemoglobinuria de la marcha
Paludismo complicado	Corredores de maratón
Clostridios o <i>Haemophilus influenzae</i> de tipo b	Traumatismo directo
Babesiosis	Dispositivos para recuperación de eritrocitos
Focos intravasculares aislados de hemólisis	Trombectomía
Síndrome de Kasabach-Merritt	Derivación cardíaca
Estenosis de la arteria renal	Oxigenación con membrana extracorpórea
Trombos en vasos grandes	Diálisis
Coartación aórtica grave	
TIPS	
Vasculitis	
Válvulas cardíacas o dispositivos de asistencia cardíaca disfuncionales	
Otras causas mecánicas	
Desnaturalización por calor (calentador de sangre, quemaduras térmicas)	
Agresión osmótica	
Ahogamiento	

CID, coagulación intravascular diseminada; HMP, vía de hexosa monofosfato; LES, lupus eritematoso sistémico; PTT, púrpura trombótica trombocitopénica; SHU, síndrome hemolítico urémico; TIPS, derivación portal intravascular transyugular; VEB, virus de Epstein-Bar.

Tabla 484.3 Manifestaciones clínicas y datos de laboratorio sugestivos de anemia hemolítica

Palidez	Morfología anormal de los ERI
Ictericia	↑ bilirrubina indirecta (bilirrubina directa normal)
Esplenomegalia	↓ concentración de haptoglobina sérica
Litirosis biliar	↑ concentración de urobilinógeno urinario
Antecedentes de ictericia neonatal	Hemoglobinuria (resultado + del análisis con tira reactiva para detectar sangre; no hay ERI en la orina)
Antecedentes familiares de anemia, esplenectomía, colecistectomía	↑ concentración de LDH
↑ recuento de reticulocitos	
↑ ADE (causado por ↑ recuento de reticulocitos)	

ADE, amplitud de la distribución de los eritrocitos; ERI, eritrocito; LDH, lactato deshidrogenasa.

De Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al., editores: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis*, Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 37-12, p 674).

Tabla 484.4 Anemia hemolítica: indicios diagnósticos según la forma de los eritrocitos (ERI)

Drepanocitos: enfermedad drepanocítica
Dianocitos: hemoglobinopatías (HbC, HbS, talasemia), enfermedad hepática
Esquistocitos/equinocitos/células en casco/fragmentos de ERI: anemia hemolítica microangiopática (CID, SHU, PTT)
Esférцитos: esferocitosis hereditaria, anemia hemolítica autoinmune
Células con forma de cigarrillo: eliptocitosis hereditaria
Queratocitos: deficiencia de G6PD
Poiquilocitosis, microcitosis, eritrocitos fragmentados, eliptocitos: piropoiquilocitosis hereditaria

CID, coagulación intravascular diseminada; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; SHU, síndrome hemolítico urémico; PTT, púrpura trombótica trombocitopénica.

De Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al, editores: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis*, Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 37-13, p 674).

La evaluación inicial de un paciente con sospecha de anemia hemolítica incluye una anamnesis detallada de la enfermedad actual prestando atención a las enfermedades concurrentes, los antecedentes personales y familiares, una lista detallada de medicamentos y las exposiciones recientes (tabla 484.3). Se debe realizar un hemograma completo con índices eritrocitarios, estudio del frotis de sangre periférica, recuento de reticulocitos y análisis de anticuerpos directos (tabla 484.4). También se puede detectar aumento de la bilirrubina indirecta, aumento de la lactato deshidrogenasa sérica o disminución de la haptoglobina sérica, datos indicadores de la presencia de hemólisis. Algunos autores prefieren la concentración de *haptoglobina* por su rápida disminución en la hemólisis intravascular, aunque no es específica. La concentración de haptoglobina puede disminuir en casos de hemólisis extravascular rápida, puede depender significativamente de variaciones genéticas y puede ser un reactante de fase aguda (lo que lleva a que haya concentraciones normales en pacientes con infecciones

o inflamación concomitantes en presencia de hemólisis). Estas pruebas iniciales aportarán datos de que hay hemólisis y pueden ofrecer indicios para dirigir las evaluaciones diagnósticas posteriores.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 485 Esferocitosis hereditaria

Matthew D. Merguerian
y Patrick G. Gallagher

La esferocitosis hereditaria (EH) es una causa frecuente de anemia hemolítica hereditaria, con una prevalencia aproximada de 1 entre cada 2.000-5.000 personas. Se ha descrito en todos los grupos étnicos y es la alteración hereditaria más frecuente de los eritrocitos asociada a anemia hemolítica hereditaria en personas procedentes del norte de Europa. La EH se caracteriza por una amplia variabilidad en las manifestaciones clínicas, de laboratorio y genéticas asociadas. Los síntomas varían desde pacientes asintomáticos con anemia bien compensada hasta pacientes graves con anemia hemolítica grave que requieren transfusiones de sangre frecuentes.

ETIOLOGÍA

La fisiopatología responsable de la EH es doble: un defecto intrínseco de la membrana de los eritrocitos y un bazo intacto que retiene selectivamente, daña y elimina los eritrocitos mutantes con EH. Los defectos cualitativos o cuantitativos de proteínas de membrana fundamentales llevan a un proceso

en múltiples pasos de destrucción acelerada de los eritrocitos con EH. Las alteraciones de la **anquirina** y de la **espectrina** son los defectos moleculares más frecuentes (tabla 485.1). Los defectos en estas proteínas de la membrana dan lugar a desacoplamiento de las interacciones «verticales» de la bicapa lipídica con el esqueleto de la membrana subyacente, con la consiguiente liberación de las microvesículas de la membrana. La pérdida del área de superficie de la membrana sin pérdida proporcional del volumen celular hace que los eritrocitos tengan menor capacidad de deformación, lo que dificulta su paso desde los cordones esplénicos hacia los senos esplénicos, con el consiguiente atrapamiento y destrucción prematura de los eritrocitos con EH por el bazo (figs. 485.1 y 485.2). La esplenectomía mejora mucho la esperanza de vida de los eritrocitos y puede estar indicada en algunos pacientes con EH.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La esferocitosis hereditaria se transmite habitualmente (75%) como un rasgo autosómico. Sin embargo, hasta el 25% de los pacientes no tiene antecedentes familiares y representan la herencia recesiva de mutaciones de nueva aparición.

En el período neonatal, la EH es una causa significativa de hemólisis y puede manifestarse como anemia e hiperbilirrubinemia de gravedad suficiente como para precisar fototerapia, transfusiones o exanguinotransfusión. La hemólisis puede ser *más importante* en el recién nacido porque la hemoglobina F se une poco al 2,3-difosfoglicerato y las concentraciones elevadas de 2,3-DPG libre desestabilizan las interacciones espectrina-actina-proteína 4.1 en la membrana del eritrocito (ERI) (v. fig. 485.1). La necesidad de realizar transfusiones durante la lactancia no indica una enfermedad

Tabla 485.1 Mutaciones genéticas frecuentes en la esferocitosis hereditaria

PROTEÍNA	GEN	MUTACIONES FRECUENTES	PREVALENCIA	HERENCIA	GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD
Anquirina 1	ANK1	Marco de lectura Finalizadora Ayuste De aminoácido Inserción/deleción Región promotora	50-67% 5-10% en Japón	Principalmente dominante, raras veces recesiva	De leve a moderada
Banda 3	AE1 (SLC4A1)	De aminoácido Finalizadora	15-20%	Dominante	De leve a moderada
Espectrina β	SPTB	Finalizadora De aminoácido Inserción/deleción	15-20%	Dominante	De leve a moderada
Espectrina α	SPTA1	Ayuste Finalizadora De aminoácido	<5%	Recesiva	Grave
Proteína 4.2	EPB42	De aminoácido Finalizadora Ayuste Deleción	<5% 45-50% en Japón	Recesiva	De leve a moderada

Adaptada de Bolton-Maggs PHB, Langer JC, Iolascon A, et al: Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis-2011 update. Br J Haematol 156:37-49, 2011.

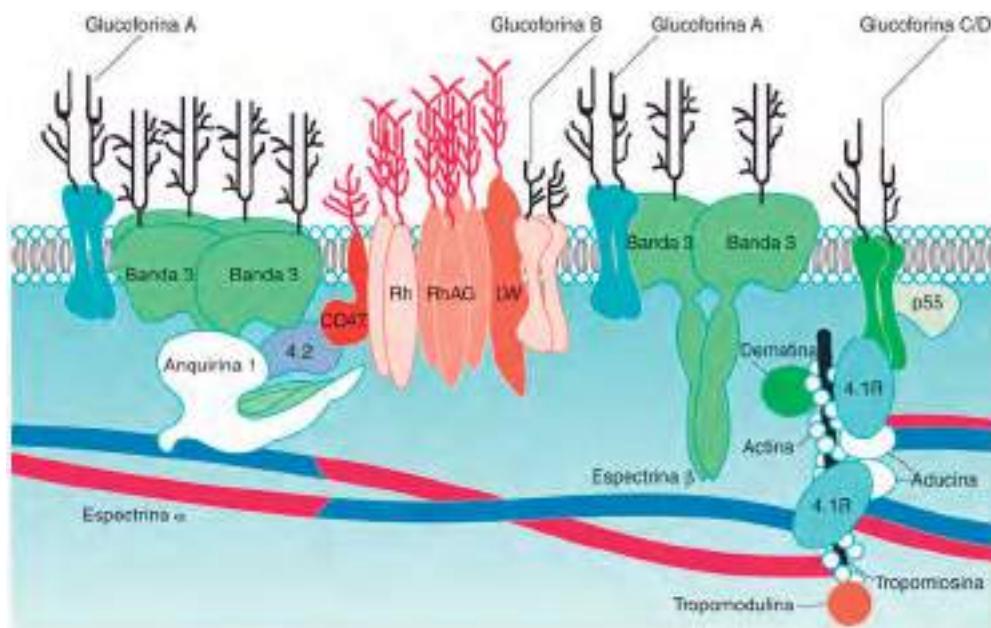


Fig. 485.1 Sección transversal simplificada de la membrana del eritrocito. La bicapa lipídica forma el ecuador de la sección transversal, con sus extremos polares (círculos pequeños) localizados hacia el exterior. 4.1R, proteína 4.1R; 4.2, proteína 4.2; LW, glucoproteína de Landsteiner-Wiener; Rh, polipéptido Rhesus; RhAG, glucoproteína asociada al Rh. (De Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N: Hereditary spherocytosis, Lancet 372:1411-1426, 2008.)

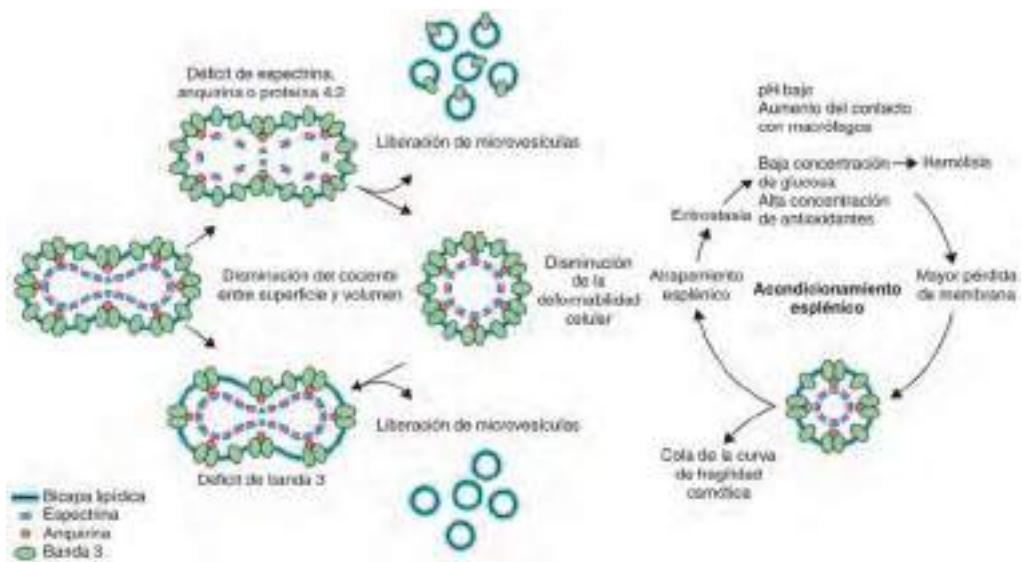


Fig. 485.2 Efectos fisiopatológicos de la esferocitosis hereditaria. (De Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N: Hereditary spherocytosis, Lancet 372:1411-1426, 2008.)

más grave en fases posteriores de la vida porque los lactantes habitualmente tardan en desarrollar una respuesta reticulocitaria adecuada en los primeros meses después del parto.

La gravedad de la enfermedad es variable y se puede utilizar para realizar la clasificación clínica de la EH (tabla 485.2). Los casos leves (20-40% de todos los casos de EH) se mantienen asintomáticos hasta la edad adulta y tienen anemia leve bien compensada, de manera que la producción de reticulocitos y la destrucción de eritrocitos están prácticamente equilibradas. Los casos de EH moderada o «típica» (60-70%) tienen anemia hemolítica parcialmente compensada con reticulocitosis, frecuentemente con síntomas como astenia, palidez e ictericia intermitente. La **esplenomegalia** es frecuente después de la lactancia y está presente en casi todos los pacientes con EH al comienzo de la edad adulta. Los pacientes con EH grave (3-5%) tienen anemia potencialmente mortal y dependen de transfusiones.

La formación de **cálculos biliares** de bilirrubina depende de la edad; estos cálculos biliares pueden formarse incluso a los 4 o 5 años y afectan a la mayor parte de los adultos con EH.

Los pacientes con EH son propensos a las crisis aplásicas, sobre todo a las secundarias a infección por **parvovirus B19**, a las **crisis hipoplásicas** asociadas a otras infecciones y a las **crisis megaloblásticas** causadas por deficiencia de folato (fig. 485.3). Durante estas crisis, el elevado recambio de los ERI en presencia de una insuficiencia medular eritroide puede causar rápidamente una anemia intensa con hematocrito <10%, insuficiencia cardíaca por alto gasto, fallo cardiovascular y muerte. Los recuentos leucocitarios y plaquetarios también pueden disminuir.

Las complicaciones frecuentes asociadas a la EH incluyen la crisis de secuestro esplénico, la gota, la miocardiopatía, el priapismo, las úlceras en las piernas y alteraciones neurológicas o musculares, como degeneración espinocerebelosa.

DIAGNÓSTICO

Habitualmente hay datos de anemia hemolítica con reticulocitosis e hiperbilirrubinemia indirecta. El volumen corpuscular medio (VCM) de los eritrocitos con EH está en el límite bajo de la normalidad o incluso está ligeramente reducido, y la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) suele estar aumentada (>35 g/dl). Se ha sugerido que una CHCM >35,4 g/dl combinada con una amplitud de la distribución de los eritrocitos (ADE) <14% es una prueba para la detección de EH. Las células eritroides en el frotis de la sangre periférica tienen distintos tamaños, entre los cuales existen esferocitos y reticulocitos policromatófilos. Los **esferocitos** son de menor diámetro, hipocrómicos por la elevada concentración de hemoglobina por la deshidratación celular, y carecen de palidez central (fig. 485.4). El número de esferocitos es variable y es probable que los números elevados reflejen la gravedad de la enfermedad. Otros marcadores de hemólisis son disminución de la haptoglobina y elevación de la deshidrogenasa láctica.

El diagnóstico de la EH se puede establecer por los antecedentes familiares y la presencia de características clínicas y analíticas típicas de la enfermedad: esplenomegalia, esferocitos en el frotis sanguíneo, reticulocitosis y aumento de la CHCM. Si aparecen estos datos, no será preciso hacer más pruebas

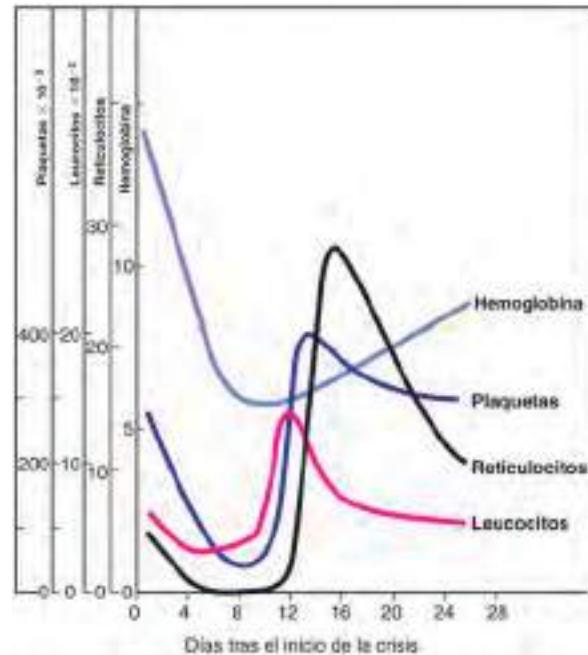


Fig. 485.3 Crisis aplásica inducida por parvovirus. Se expone la progresión de los cambios en los recuentos hemáticos de un paciente con esferocitosis hereditaria e infección por parvovirus. Obsérvese que la disminución de reticulocitos hasta valores basales se acompaña de un rápido descenso de la hemoglobina. Los leucocitos y las plaquetas también se ven afectados. (Adaptada de Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D et al, editors: Hematology of infancy and childhood, ed 6, Philadelphia, 2003, WB Saunders.)

para establecer el diagnóstico clínicamente. Si el diagnóstico no es certero, se pueden realizar pruebas adicionales. La unión de la 5-maleimida (EMA) marcada con un indicador fluorescente a la banda 3 y a otras proteínas de la membrana está reducida en los eritrocitos con EH. Esta prueba basada en citometría de flujo es fácil de realizar y tiene buenos valores de sensibilidad y especificidad diagnósticas. En la clásica **prueba de fragilidad osmótica** con eritrocitos incubados, los eritrocitos con EH se incuban con diluciones progresivas de cloruro sódico, lo que hace que las células se hinchen y terminen estallando, con lisis de los esferocitos con una dilución menor de cloruro sódico dada su menor relación superficie:volumen. Esta prueba detecta la presencia de esferocitos en la sangre, aunque no es específica de la EH y puede ser anormal en otras anemias con esferocitosis llamativa. El estudio

Tabla 485.2 Clasificación clínica y de laboratorio de la esferocitosis hereditaria

	NORMAL	ESFEROCITOSIS LEVE	ESFEROCITOSIS MODERADA	ESFEROCITOSIS MODERADAMENTE GRAVE	ESFEROCITOSIS GRAVE*
Herencia	—	Autosómica dominante	Autosómica dominante, mutación nueva	Autosómica dominante, mutación nueva	Autosómica recesiva
Proporción de casos de esferocitosis hereditaria	—	≈20-30%	≈60-70%	≈10%	<5%
Hemoglobina (Hb, g/dl) [†]	11,5-16 [‡]	10,5-15	8-12	6-8	<6
Reticulocitos (%) [†]	0,5-1,5	1,5-6	≥6	≥10	≥10
Bilirrubina (mg/dl) ^{†,}	0-1	0,5-2	≥2	≥2	≥3
Frotis periférico*	Normal	Esferocitosis leve	Esferocitosis	Esferocitosis	Esferocitosis ± poiquilocitosis
Fragilidad osmótica (en fresco)	Normal	Normal o ligeramente aumentada	Aumentada	Aumentada	Muy aumentada
Fragilidad osmótica (incubados)	Normal	Habitualmente aumentada	Aumentada	Aumentada	Muy aumentada
CHCH (g/dl) [§]	32-36	34-37	34-38	35-39	
ADE (%) [§]	11-14	12-19	16-23	20-30	
Hb/CHCM*	0,38-0,41	0,35-0,40	0,29-0,33	0,18-0,28	
Hb/ADE [§]	0,95-1,05	0,7-1,0	0,48-0,74	0,16-0,35	
Receptor de transferrina sérica (nmol/l) [§]	18-25	30-65	80-125	100-150	
Eritropoyetina (mUI/ml) [§]	7-16	9-30	25-90	30-300	
Patrones de proteínas de membrana (SDS-PAGE)	—	«Normal» [#] Ligera ↓ espectrina Ligera ↓ espectrina y anquirina Ligera ↓ bandas 3 y 4.2 Ausencia de proteína 4.2 y ↓ CD47	↓ espectrina ↓ espectrina y anquirina ↓ banda 3 y proteína 4.2 Ausencia de proteína 4.2 y ↓ CD47	↓ espectrina ↓ espectrina y anquirina ↓ banda 3 y proteína 4.2	↓ espectrina ↓ espectrina y anquirina ↓ banda 3 y proteína 4.2 ↓↓ banda 3 y proteína 4.2 ^{**}
Transfusiones	—	No	A veces necesarias en la lactancia y en las crisis aplásicas	A veces en las crisis	Frecuentes*
Esplenectomía	—	Raras veces, esplenectomía parcial ^{††}	A veces; valorar esplenectomía parcial	Habitualmente (6-9 años)	Sí (>3 años)

*Los pacientes con enfermedad grave dependen de las transfusiones por definición. Se presentan los valores en los pacientes no transfundidos o en el valor más bajo antes de la transfusión.

[†]Datos modificados de Eber SW, Armbrust R, Schröter W: Variable clinical severity of hereditary spherocytosis: relation to erythrocytic spectrin concentration, osmotic fragility and autohemolysis. J Pediatr 177:409-416, 1990.

[‡]Varía con la edad.

[§]Los intervalos que se muestran corresponden a la mayor parte de los individuos de cada categoría. De Rocha S, Costa E, Rocha-Pereira P, et al: Complementary markers for the clinical severity classification of hereditary spherocytosis in unsplenectomized patients. Blood Cells Mol Dis 46:166-170, 2011.

[#]Multiplicar por 17,1 para convertir en μmol/l.

^{||}Indica los patrones habituales observados en geles de SDS. Se ve reducción solo de la espectrina en los defectos de las espectrinas α o β. Se observa disminución de la espectrina y la anquirina en los defectos de la anquirina. Hay disminución de la banda 3 y la proteína 4.2 en los defectos de la banda 3. Hay ausencia de proteína 4.2 y reducción de CD47 en los defectos de la proteína 4.2.

^{*}Los pacientes con esferocitosis leve que parecen normales probablemente tengan déficits pequeños (10-15%) que no se pueden distinguir de los hallazgos normales en los geles de SDS.

^{**}Pacientes infrecuentes con esferocitosis grave que son homocigotos o heterocigotos compuestos para los defectos de la banda 3.

^{††}Valorar en adolescentes y adultos que requieran una colecistectomía o que tengan ictericia crónica inaceptable desde el punto de vista cosmético.

ADE, amplitud de la distribución de los eritrocitos (mide las variaciones en la forma); CHCM, concentración de hemoglobina corporcular media; SDS-PAGE, electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico; ↓, disminución.

De Nathan & Oski's hematology and oncology of infancy and childhood, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 16.3, p 518).

de la fragilidad osmótica tiene una sensibilidad baja y puede pasar por alto casos de EH leve en los que el número de esferocitos es bajo. Se han utilizado otros métodos, como la prueba de la criohemólisis, la prueba de lisis con glicerol y la ectacitometría con gradiente osmótico, para el diagnóstico de la EH, aunque estas pruebas no están disponibles en muchos laboratorios. Se dispone de diagnóstico genético, cuyo coste sigue reduciéndose. Se están obteniendo nuevos datos sobre la utilidad de las pruebas moleculares en la EH. Algunos expertos sugieren el estudio molecular antes de la esplenectomía para verificar el diagnóstico de EH.

El diagnóstico en el período neonatal requiere un elevado índice de sospecha porque la enfermedad tiene manifestaciones diferentes a lo que

ocurre en niños mayores, particularmente en los casos de nueva aparición y los casos con herencia recesiva, en los que no se dispone de los antecedentes familiares como guía. Es frecuente que haya ictericia y pueden tener ictericia nuclear. La anemia hemolítica puede ser suficientemente grave como para precisar transfusiones de sangre. De hecho, la EH es la principal causa de anemia hemolítica con negatividad de la prueba de Coombs que requiere transfusión en los primeros meses de vida. Es poco frecuente que los recién nacidos tengan esplenomegalia.

La EH puede estar enmascarada por diversas comorbilidades, como deficiencias de hierro, folato y vitamina B₁₂, además de hepatopatía colestásica, enfermedad por hemoglobina SC y talasemia β.

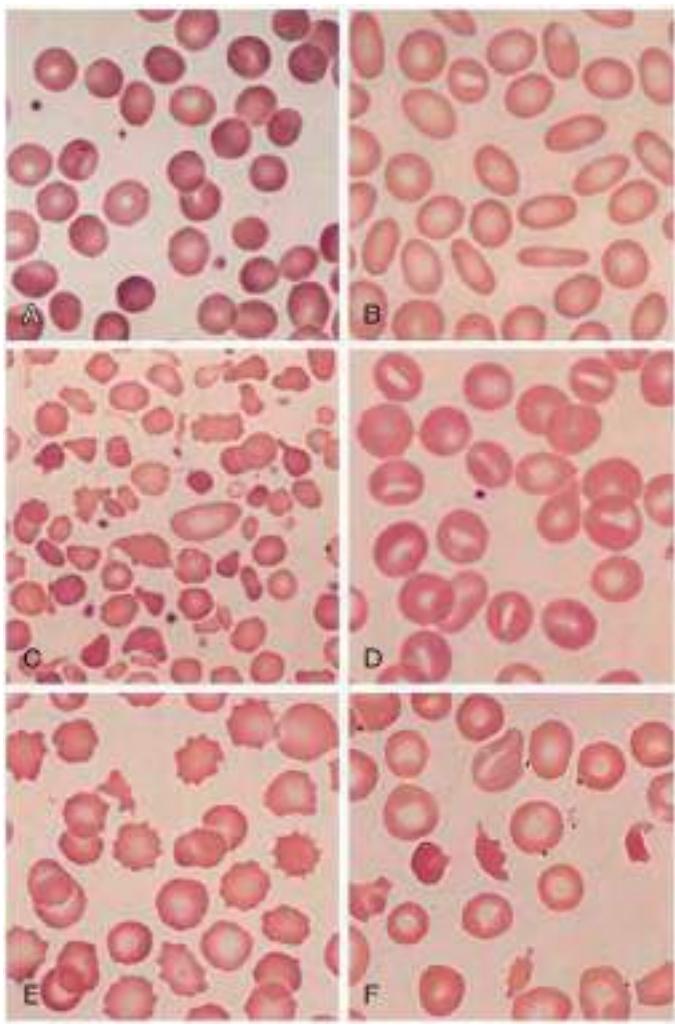


Fig. 485.4 Morfología de los eritrocitos anormales. **A**, Esterocitos hereditarios. **B**, Eliptocitos hereditarios. **C**, Piropoiquilocitosis hereditaria. **D**, Estomatocitosis hereditaria. **E**, Acantocitosis. **F**, Hemólisis con fragmentación.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la esferocitosis en la extensión de la sangre periférica incluye hemólisis isoimmunitaria y autoinmunitaria. La **enfermedad hemolítica isoimmunitaria del recién nacido**, sobre todo la secundaria a incompatibilidad ABO, tiene un aspecto muy similar al de la EH. La detección de anticuerpos en los eritrocitos de un lactante mediante la prueba directa de antiglobulina (Coombs) permite establecer el diagnóstico de hemólisis inmunitaria. Las anemias hemolíticas autoinmunitarias también se caracterizan por esferocitosis, pero habitualmente existen pruebas con concentración de hemoglobina, hematocrito y recuento reticulocitario previos normales. Otras causas raras de esferocitosis son la lesión térmica, la reacción transfusional hemolítica, la septicemia por clostridios, la hipofosfatemia grave, la enfermedad de Wilson, la anemia diseritropoyética congénita de tipo II (v. cap. 479), la estomatocitosis hereditaria y la intoxicación por veneno de serpiente, abeja o avispa, las cuales pueden presentarse como una anemia hemolítica esferocítica transitoria.

TRATAMIENTO

Tratamiento general de soporte

Los lactantes nacidos de padres con una EH conocida deberían ser monitorizados con cuidado, dado que el máximo de la hiperbilirrubinemia puede alcanzarse varios días tras el parto. Se debería advertir a los padres del riesgo de anemia neonatal, ictericia y la posible necesidad de transfusiones, fototerapia y exanguinotransfusión para tratar la anemia. Algunos lactantes serán dependientes de las transfusiones hasta que se desarrolle una eritropoyesis adecuada para compensar la hemólisis activa,

habitualmente entre los 6 y los 12 meses de edad. Es poco habitual que se necesiten transfusiones posteriormente y son necesarias, sobre todo, en pacientes con EH recesiva.

Cuando se alcanza el nivel basal de gravedad de la enfermedad, en general basta con una consulta de seguimiento anual con el hematólogo. Se debería monitorizar el crecimiento y medir la tolerancia al esfuerzo y el tamaño del bazo. Las vacunaciones deben estar actualizadas. El cribado para detectar enfermedad de la vesícula biliar puede comenzar, aproximadamente, a los 4 años y se debe repetir cada 3-5 años, o cuando esté indicado por los datos clínicos. En los nuevos pacientes se debe documentar la sensibilidad o la inmunidad frente al parvovirus B19. De manera similar, en los pacientes que hayan recibido transfusiones se debe documentar la serología del VIH y los virus de la hepatitis. Se recomiendan los suplementos de ácido fólico en los pacientes que tengan EH moderada o grave por las necesidades de una eritropoyesis rápida. Se debe asesorar a los padres de forma anticipada sobre el riesgo de crisis aplásicas secundarias a la infección por el parvovirus y de crisis hipoplásicas con otras infecciones. Se debería informar a los pacientes y sus padres sobre el aumento del riesgo de desarrollo de cálculos.

Recomendaciones para la esplenectomía

Puesto que la destrucción de los esferocitos tiene lugar de forma casi exclusiva en el bazo, la esplenectomía es curativa en la mayor parte de los pacientes porque la anemia, la hiperbilirrubinemia y la incidencia de cálculos disminuyen de forma significativa, cuando no se erradican por completo, tras la esplenectomía. Por tanto, la esplenectomía pasó a ser práctica habitual en la existencia de los pacientes con EH. Sin embargo, la esplenectomía se asocia a riesgos a corto plazo relacionados con la intervención, así como a riesgos a largo plazo, particularmente el aumento del riesgo de sepsis durante toda la vida, causada a menudo por bacterias encapsuladas. Este riesgo no se elimina con la vacunación preoperatoria y postoperatoria obligatoria contra neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae de tipo b*. Además, la aparición de neumococos resistentes a la penicilina es un problema cada vez más importante, igual que el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares, como trombosis, hipertensión pulmonar y ateroesclerosis, que han moderado la práctica de la esplenectomía sistemática en la EH.

Cuando se valora la realización de una esplenectomía, el paciente y sus padres, junto con los profesionales sanitarios, deben revisar y valorar los riesgos y beneficios. Algunos factores individuales específicos pueden suponer un riesgo adicional después de la esplenectomía, como el tiempo y la distancia a la asistencia médica en pacientes con enfermedad febril y la residencia o el viaje a áreas en las que pueden aparecer enfermedades parasitarias, como el paludismo y la babesiosis.

La mayor parte de los expertos recomienda la esplenectomía en los pacientes con una EH grave, creen que se debe plantear claramente en los pacientes con una EH moderada que tienen crisis aplásicas o hipoplásicas, retraso del crecimiento o cardiomegalia. En general no se recomienda la esplenectomía en casos de EH leve. Cuando está indicada la esplenectomía, se recomienda hacerla a partir de los 6 años, si es posible, con el fin de evitar el mayor riesgo de sepsis postesplenectomía de los niños más pequeños. El abordaje mediante laparoscopia se asocia a menos morbilidad y es la técnica de elección. La esplenectomía parcial o subtotal (extirpación del 85-95% del volumen del bazo) reduce la velocidad de la hemólisis a la vez que conserva parte de la función fagocítica del bazo, aunque la disminución de la hemólisis es menor que con la esplenectomía total. La esplenectomía parcial tiene su máximo atractivo en los niños con EH grave que necesiten transfusiones frecuentes desde la primera infancia.

A los niños a quienes se les realiza una esplenectomía se les debería realizar una colecistectomía simultánea si existen cálculos. Se discute si cabe realizar una esplenectomía a pacientes menos graves a quienes se les realiza una colecistectomía por cálculos. Es frecuente encontrar trombocitosis tras la esplenectomía, pero no necesita tratamiento y en general se resuelve de forma espontánea. Se deben mantener actualizadas las vacunaciones del paciente, de sus contactos en el hogar y de otros contactos frecuentes. Habitualmente se prescriben antibióticos profilácticos al menos hasta que el paciente tiene 5 años o hasta 2 años después de la esplenectomía. Se deben mantener los suplementos de folato si la concentración de hemoglobina y el recuento de reticulocitos no se normalizan.

Es posible que la esplenectomía no sea eficaz en pacientes con bazo accesorio, autotrasplante accidental de tejido esplénico en el peritoneo durante la operación, diagnóstico inexacto u otra anemia hemolítica heredada de forma simultánea. Los indicios incluyen la reaparición de la hemólisis y la desaparición de los cuerpos de Howell-Jolly en el frotis de la sangre periférica. El diagnóstico se puede establecer mediante estudios radioisotópicos.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 486

Eliptocitosis hereditaria, piropoiquilocitosis hereditaria y trastornos relacionados

Matthew D. Merguerian
y Patrick G. Gallagher

La eliptocitosis hereditaria, la piropoiquilocitosis hereditaria y otros trastornos relacionados se caracterizan por el hallazgo de *eliptocitos* en el frotis de sangre periférica (tabla 486.1). Mientras que se considera que la **esferocitosis hereditaria** es un trastorno de las interacciones verticales que acoplan el esqueleto de la membrana del eritrocito con la bicapa lipídica, los síndromes de eliptocitosis hereditaria se deben a un trastorno de las interacciones ho-

izontales que unen las moléculas de *espectrina* entre sí y con los complejos de unión del esqueleto de la membrana, lo que deja la célula vulnerable a la tensión por cizallamiento (v. cap. 485, fig. 485.1).

La **eliptocitosis hereditaria (EH)** es el prototipo de este grupo de trastornos y se caracteriza por deformación elíptica de la célula a lo largo del tiempo debido a una tensión de cizallamiento elevada. La EH es mucho más frecuente que la esferocitosis hereditaria, aunque tiene mucha menos tendencia a producir síntomas clínicos significativos. La gravedad de la EH es muy variable; la inmensa mayoría de los pacientes tiene pocos o ningún síntoma aparte del hallazgo de eliptocitos en el frotis de sangre periférica. Aproximadamente, el 10% de los pacientes tiene EH hemolítica con hemólisis y anemia continuas. La EH suele ser más grave durante la lactancia, con anemia hemolítica e hiperbilirrubinemia que evoluciona a un estado bien compensado con anemia ausente, esporádica o crónica. La EH aparece en todo el mundo y en todos los grupos étnicos, aunque es más frecuente en pacientes cuyos ancestros proceden de áreas en las que el paludismo es endémico.

La **piropoiquilocitosis hereditaria (PPH)** es un subtipo de EH que se caracteriza por anemia hemolítica grave con hallazgos en el frotis de sangre periférica que recuerdan a una quemadura térmica (*pyro*, fuego). La EH y la PPH se pueden coagregar en las mismas familias porque en ambas hay mutaciones superpuestas de la *espectrina*. La PPH aparece principalmente en pacientes de origen africano.

La **ovalocitosis del Sudeste asiático (OSA)** es un trastorno que se caracteriza por la presencia de ovalocitos (menos alargados y más redondeados que los

Tabla 486.1 Subtipos clínicos de eliptocitosis hereditaria

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	MANIFESTACIÓN DE LABORATORIO
EH HETEROCIGOTA TÍPICA Asintomática Herencia dominante: 1 progenitor con EH Sin esplenomegalia Variantes: Algunos recién nacidos tienen anemia hemolítica moderadamente grave y frotis similar al de la PPH; se transforma en EH típica en <1 año Algunos pacientes con EH típica tienen hemólisis crónica de leve a moderada y algo de poiquilocitosis, causada por la herencia simultánea de la variante espectrina α^{LELY} de expresión baja, la coexistencia de una enfermedad crónica que produce esplenomegalia o por factores desconocidos	Frotis sanguíneo: eliptocitos, formas en cayado, poiquilocitos escasos o ausentes Sin anemia, hemólisis escasa o ausente (reticulocitos, 1-3%) Fragilidad osmótica normal Habitualmente defecto de la espectrina α o β que da lugar a menor autoasociación de las espectrinas o defecto de la proteína 4.1 que lleva a una deficiencia parcial o disfunción
EH O PPH HOMOCIGOTA Anemia hemolítica de moderada a grave Esplenomegalia Ictericia intermitente Crisis aplásicas Herencia recesiva: habitualmente 1 progenitor con EH y 1 con una mutación de la espectrina α , o ambos progenitores con EH Mejoría importante tras la esplenectomía	Frotis sanguíneo: poiquilocitos de formas extrañas, fragmentos, \pm esferocitos, \pm eliptocitos Reticulocitosis Disminución del VCM por fragmentación de los eritrocitos Aumento de la fragilidad osmótica, prueba de EMA positiva Defectos de la espectrina α : Disminución de la estabilidad de los eritrocitos y la espectrina con el calor Intenso defecto de la asociación de las moléculas de espectrina entre sí En las variantes más graves, deficiencia parcial de la espectrina (indicada por la presencia de más esferocitos en el frotis sanguíneo)
EH ESFEROCÍTICA Anemia hemolítica de leve a moderada Esplenomegalia Ictericia intermitente Crisis aplásicas Patrón de herencia dominante Respuesta excelente a la esplenectomía	Frotis sanguíneo: eliptocitos redondeados, \pm esferocitos; la morfología puede ser variable en una misma familia Reticulocitosis Aumento de la fragilidad osmótica Defectos moleculares variables: Truncado del extremo C-terminal de la espectrina β Deficiencia de proteína 4.2 (algunos pacientes); morfología variable: esferocitos, ovalocitos, estomatocitos o células espiculadas, a veces recuerda a la EH esferocítica Deficiencia de glucoforina C (infrecuente)
OVALOCITOSIS DEL SUDESTE ASIÁTICO Anemia e ictericia en el periodo neonatal; después, asintomática Herencia dominante Tribus aborígenes de tierras bajas, especialmente de Melanesia, Malasia y Filipinas Eritrocitos muy rígidos que resisten a la infección por los parásitos del paludismo <i>in vitro</i> ; protege frente al paludismo cerebral <i>in vivo</i>	Frotis sanguíneo: eliptocitos redondeados, algunos con una barra transversal que divide el espacio claro central (células theta) No hay hemólisis ni anemia después del periodo neonatal Fragilidad osmótica normal, prueba de EMA positiva Banda 3 mutante que carece de función de intercambio de aniones y tiende a agregarse, lo que confiere rigidez a la membrana

EH, eliptocitosis hereditaria; EMA, eosina-5'-maleimida; PPH, piropoiquilocitosis hereditaria; VCM, volumen corpuscular medio.

Adaptada de Walensky ID, Narla M, Lux SF: Disorders of the red cell membrane. En Handin RI, Lux SF, Stossel TP, editors: *Blood: principles and practice of hematology*, Philadelphia, 2003, Lippincott.

eliptocitos) en el frotis periférico, algunos con 1 o 2 crestas transversales. La OSA se encuentra principalmente en personas de Nueva Guinea, Malasia, Indonesia y Filipinas. Al contrario que la EH y la PPH, la OSA se debe a un defecto de una proteína transmembrana, *banda 3*, lo que afecta a las interacciones verticales del esqueleto y confiere más rigidez a los eritrocitos (ERI). Estos cambios pueden proteger del paludismo, particularmente del paludismo cerebral.

ETIOLOGÍA

En los síndromes de EH se han descrito diversos defectos moleculares. La EH se hereda como un trastorno autosómico dominante, con algunos casos de nueva aparición. La mayor parte de las ocasiones hay mutaciones puntuales de la espectrina α o β que interfieren con la transformación de los heterodímeros de espectrina en tetrámeros, la subunidad estructural primaria del esqueleto de la membrana (v. fig. 485.1). Los eritrocitos portadores de muchas de estas mutaciones de la espectrina son resistentes al paludismo *in vitro*, lo que podría explicar la mayor prevalencia de la EH en áreas en las que es endémico el paludismo. Con menos frecuencia, la eliptocitosis se debe a mutaciones de la *proteína 4.1* o la *glucofórona C*, proteínas del complejo de unión que unen los tetrámeros de espectrina al citoesqueleto de actina. Estos defectos en las interacciones horizontales entre las proteínas del esqueleto de la membrana hacen que la célula sea susceptible a las fuerzas de cizallamiento, lo que lleva a la característica deformación elíptica del eritrocito y puede producir fragmentación de la membrana.

En la PPH se heredan 2 alelos de la espectrina anormales. Es frecuente que un paciente con PPH herede un alelo de la espectrina anormal que contiene una mutación de aminoácido en un sitio de autoasociación procedente de un progenitor, que tiene EH leve o asintomática, y un alelo que condiciona una producción insuficiente y que lleva a una deficiencia cuantitativa de la espectrina, procedente del otro progenitor, que, por lo demás, está bien desde el punto de vista clínico.

La OSA es un trastorno autosómico dominante asociado a una delección de 9 aminoácidos en el marco de lectura de la banda 3.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de los pacientes con EH no tiene hemólisis clínicamente significativa (v. fig. 485.4B). La eliptocitosis puede ser un hallazgo casual en el estudio del frotis sanguíneo por una indicación no relacionada. El diagnóstico de EH se realiza por los hallazgos del frotis de sangre periférica, el patrón de herencia autonómica dominante y la ausencia de otras causas de eliptocitosis. El diagnóstico diferencial de otras causas de eliptocitosis incluye ferropenia o deficiencia de ácido fólico o vitamina B₁₂; talasemia; síndromes mielodisplásicos, y deficiencia de piruvato cinasa.

Es interesante señalar que no siempre hay eliptocitos en el frotis de sangre periférica en los primeros meses de vida. Incluso en la EH hemolítica, que puede causar ictericia y anemia neonatales, el frotis de sangre periférica habitualmente muestra *poiquilocitos* de formas extrañas y *pícnocitos*, con pocos o ningún eliptocito. La hemólisis y la anemia se agravan en el periodo neonatal por la mayor presencia de hemoglobina F, que se une con poca afinidad al 2,3-difosfoglicerato (DPG). El aumento del 2,3-DPG libre tiende a desestabilizar el complejo espectrina-actina-proteína 4.1, lo que genera inestabilidad de la membrana (v. fig. 485.1). Las características habituales de un proceso hemolítico crónico causado por EH hemolítica se manifiestan en forma de anemia, ictericia y esplenomegalia. Puede haber coletelitisas en fases posteriores de la infancia y se han descrito crisis aplásicas.

La PPH se caracteriza por microcitosis extrema (volumen corpuscular medio, 50–65 fl/célula), una variación extraordinaria en el tamaño y la forma celulares, y microesferocitosis con algunos eliptocitos (v. fig. 485.4C). La hemólisis es crónica y significativa.

La OSA se asocia a hiperbilirrubinemia neonatal, aunque hay poca o ninguna hemólisis en fases posteriores de la vida.

PRUEBAS DE LABORATORIO

El estudio del frotis de sangre periférica es esencial para establecer el diagnóstico de EH (v. fig. 485.4B). Los eliptocitos de la EH son normocrómicos y normocíticos, con grados variables de elongación. Puesto que algunos pacientes con EH pueden tener números relativamente bajos de eliptocitos, no hay un porcentaje de corte que sea útil para establecer el diagnóstico. En la EH hemolítica, los ERI pueden tener otras formas anormales, como esferocitos, pícnocitos y otros poiquilocitos, dependiendo de la gravedad de la hemólisis. En la PPH se ven microesferocitos, fragmentos de ERI y algunos eliptocitos. La OSA está indicada por la presencia de *ovalocitos*, que son menos alargados que los eliptocitos.

El porcentaje de reticulocitos y otros marcadores de hemólisis, como la bilirrubina total, la lactato deshidrogenasa y la haptoglobina, son útiles para determinar la gravedad de la hemólisis cuando está presente. En la EH

hemolítica y la PPH, el estudio adicional puede incluir la prueba de unión a eosina-5-maleimida (EMA), que detecta la unión a la banda 3 mediante citometría de flujo, o la prueba de fragilidad osmótica con eritrocitos incubados. Cuando hay hemólisis crónica, se puede detectar esplenomegalia y coletelitisas mediante ecografía abdominal.

TRATAMIENTO

Si la manifestación es la de la EH típica (alteración aislada en el frotis de sangre periférica sin hemólisis clínicamente evidente), no es necesario ningún tratamiento. En la EH crónica y la PPH ocasionalmente se precisan transfusiones de ERI. La esplenectomía reduce la hemólisis y se debe valorar aplicando criterios similares a los de la esferocitosis hereditaria (v. cap. 485). Si la hemólisis persiste después de la esplenectomía, los pacientes deben recibir ácido fólico para prevenir la deficiencia de ácido fólico secundaria. La OSA no requiere tratamiento después del periodo neonatal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 487

Estomatocitosis hereditaria

Matthew D. Merguerian
y Patrick G. Gallagher

Los síndromes de estomatocitosis hereditaria constituyen un grupo de trastornos heterogéneos, con herencia dominante, en los que las alteraciones de la permeabilidad a cationes del eritrocito dan lugar a alteraciones en el contenido de agua intracelular (tabla 487.1). El aumento neto de los iones sodio (Na⁺) y potasio (K⁺) permite que entre agua en el eritrocito, formándose *estomatocitos* o *hidrocitos*, mientras que la pérdida neta de Na⁺ y K⁺ da lugar a pérdida de agua, lo que genera deshidratación de los eritrocitos (ERI), o *xerocitos*.

XEROCITOSIS HEREDITARIA

La xerocitosis hereditaria (XH), el tipo más frecuente dentro del síndrome de estomatocitosis hereditaria, es un trastorno dominante con deshidratación de los eritrocitos. El defecto subyacente suele ser una mutación puntual de PIEZO1, una proteína de transducción mecanosensora asociada a inactivación tardía de los canales. En algunos pacientes se han observado mutaciones del canal Gardos, importante en la deshidratación de los eritrocitos en la drepanocitosis. Habitualmente hay pérdida neta del K⁺ intracelular que no se acompaña de un aumento compensador de Na⁺. Posteriormente, la pérdida gradual de agua intracelular produce deshidratación de los eritrocitos. La XH se puede asociar a un síndrome de hidropesía fetal con anemia perinatal y ascitis. Estos hallazgos son transitorios y todavía no se han explicado.

Los pacientes afectados tienen anemia hemolítica macrocítica compensada leve con grados variables de esplenomegalia e ictericia intermitente. La CHCM y el VCM están elevados, la fragilidad osmótica de los eritrocitos está reducida, y la concentración de K⁺ y el contenido total de cationes monovalentes están reducidos. Hay pequeños números de estomatocitos, dianocitos y ERI contraídos con la hemoglobina concentrada en un lado en el frotis de sangre periférica.

El **tratamiento** es de soporte, similar al de otros trastornos con anemia hemolítica congénita. Debido a la aparente predisposición a padecer trombosis graves después de la esplenectomía, *no se recomienda la esplenectomía en la xerocitosis hereditaria ni en otros trastornos relacionados*. Otra manifestación poco habitual de la XH es la propensión a la sobrecarga de hierro, independientemente del antecedente de transfusiones. Por tanto, se debe monitorizar el metabolismo del hierro de forma periódica.

HIDROCITOSIS HEREDITARIA

La hidrocitosis hereditaria es un trastorno dominante muy infrecuente asociado a eritrocitos estomatocíticos grandes y tumefactos. El principal defecto es un aumento de la permeabilidad para Na⁺ y K⁺, que da lugar a un gran aumento del contenido intracelular de Na⁺ y agua. Se desconoce el defecto molecular en la mayor parte de los casos. En algunos se han identificado mutaciones de aminoácido en la glucoproteína asociada a Rh (RhAG).

Tabla 487.1

Características de los síndromes de estomatocitosis hereditaria-xerocitosis

CARACTERÍSTICA (VALOR NORMAL)	OTROS SÍNDROMES DE ESTOMATOCITOSIS HEREDITARIA			XEROCITOSIS HEREDITARIA (ESTOMATOCITOSIS DESHIDRATADA)		
	Estomatocitosis hereditaria hiperhidratada	Estomatocitosis hereditaria leve	Criohidrocitosis hereditaria	OVALOCITOSIS DEL SUDESTE ASIÁTICO	Típica	Seudohiper- potasemia
Hemólisis	Grave	De leve a moderada	De leve a moderada	Leve (solo neonatal)	Moderada	Leve o ausente
Anemia	De moderada a grave	De leve a moderada	De leve a moderada a completamente compensada	Leve (solo neonatal)	De leve a moderada a completamente compensada	No
Frotis sanguíneo	Estomatocitos; ± esferocitos	Estomatocitos; ± esferocitos	Estomatocitos, a veces con estoma curvo o desplazado; ± esferocitos; ± dianocitos	Eliptocitos redondeados; algunos con un doble espacio claro central y forma de theta (θ); ± estomatocitos	Dianocitos; a veces números pequeños de equinocitos o estomatocitos	Dianocitos; algunos estomatocitos
VCM	Aumentado	De normal a aumentado	De normal a aumentado		De normal alto a aumentado	De normal a aumentado
CHCM	Reducida	De normal a reducida	De normal a reducida		De normal a aumentada	De normal a aumentada
Fragilidad osmótica con eritrocitos no incubados	Muy elevada	Variable	Variable	Desconocida	De reducida a muy reducida	Ligeramente reducida
Na ⁺ ERI (5-12 mEq/l)*	60-150	30-60	15-100	Normal	5-30	10-30
K ⁺ ERI (90-105 mEq/l)*	20-55	40-85	30-100	Normal	60-90	75-100
Na ⁺ + K ⁺ ERI (95-110 mEq/l)*	110-170	115-145	70-130	Normal	70-100	85-110
Fuga pasiva en la membrana ERI†	20-40	≈3-10	1-6	2-4	2-4	1-2
Hemólisis en entorno frío	No	Desconocida	Sí	Sí	No	No
Seudohiperpotasemia	A veces	Desconocida	Sí	Desconocida	A veces	Sí
Ascitis perinatal	No	Desconocida	No	No	A veces	No
Intensa reducción de estomatina	Sí	No	No (tipo 1) Sí (tipo 2)	No	No	No
Efecto de la esplenectomía sobre la hemólisis	Cierta mejoría	Cierta mejoría	Efecto mínimo o ausente	Sin hemólisis significativa	Sin efecto	Sin hemólisis significativa
Riesgo de tromboembolia después de la esplenectomía	Sí	Desconocido	¿Sí?	Desconocido	Sí	Desconocido
Genética	Autosómica dominante	Autosómica dominante	Autosómica dominante	Autosómica dominante	Autosómica dominante	Autosómica dominante
Genes defectuosos	KHAG	Banda 3 (SLC4A1)	Tipo 1: banda 3 (SLC4A1) Tipo 2: Glut 1 (SLC2A1)	Deleción del marco de lectura de la banda 3 (SLC4A1)	PIEZ01	PIEZ01, ABCR6

*Basado en un número relativamente pequeño de mediciones descritas en la bibliografía.

†Número de veces el valor normal. Se define como la entrada de $^{86}\text{Rb}^+$ resistente a uabaína y bumetanida a 37 °C, y se expresa como el cociente de fuga residual del paciente respecto a la fuga residual normal (normal: 0,06-0,10 mmol/l de ERI/h).

CHCM, concentración de hemoglobina corporcular media; ERI, eritrocito; VCM, volumen corporcular medio.

De Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 16.12, p 561).

La hidrocitosis hereditaria es el trastorno más grave de todos los asociados a una alteración de la regulación del volumen eritrocitario. Se caracteriza por hemólisis de moderada a grave, macrocitosis (110-150 fl) con CHCM baja (24-30%), elevación de la concentración de Na⁺ en el eritrocito, reducción de la concentración de K⁺ en el eritrocito, aumento del contenido total de Na⁺ y K⁺, y aumento de la fragilidad osmótica de los eritrocitos. Hay grandes

números (10-30%) de estomatocitos en el frotis de sangre periférica. Los pacientes habitualmente desarrollan ictericia, esplenomegalia y colelitiasis.

El **tratamiento** es de soporte. Ocasionalmente precisan transfusiones de ERI. Se debe seguir a los pacientes para detectar una descompensación hematológica durante una enfermedad aguda. Se deben realizar ecografías periódicas para detectar colelitiasis. Cuando hay hemólisis significativa, se

debe prescribir folato a diario. De manera similar a la XH, se han objetivado trombosis postesplenectomía graves y por ello *no se recomienda la esplenectomía en la hidrocitosis hereditaria*.

SÍNDROMES INTERMEDIOS Y OTRAS VARIANTES

La xerocitosis hereditaria y la hidrocitosis hereditaria son los extremos de un espectro de trastornos con alteraciones en la permeabilidad de los eritrocitos. En los pacientes con defectos intermedios se han descrito grados variables de hemólisis y anemia.

Criohidrocitosis

Uno de los síndromes intermedios es la criohidrocitosis, en la que los pacientes afectados habitualmente tienen anemia leve asociada a estomatocitos, esferocitos y esferoestomatocitos en el frotis de sangre periférica. Los eritrocitos de la criohidrocitosis son deficitarios en banda 3 y tienen una elevada fuga de cationes al enfriarlos hasta una temperatura baja. Este trastorno se debe a mutaciones de aminoácido en la banda 3 que probablemente hagan que la banda 3 pase de ser un intercambiador de aniones a ser un canal que deja salir cationes de forma no selectiva.

Síndrome de deficiencia de Rh

El síndrome de deficiencia de Rh, también conocido como **síndrome de Rh_{nulo}**, se asocia a anemia hemolítica de leve a moderada con intensa disminución (Rh_{mod}) o ausencia (Rh_{nulo}) de antígenos Rh en la membrana de los eritrocitos. Los eritrocitos con Rh_{nulo} , que carecen de todos los antígenos Rh, no presentan los antígenos Landsteiner-Wiener (LW) y Fy5, y tienen menor expresión de los antígenos Ss, U y Ducleos, están deshidratados y tienen menor contenido de cationes y agua en la célula. Los hallazgos del frotis sanguíneo incluyen reticulocitos, estomatocitos y esferocitos. En respuesta a la inmunización durante la gestación o después de una transfusión sanguínea, los pacientes con eritrocitos Rh_{nulo} producen anticuerpos con especificidad variable, desde los que reaccionan con «e» o «C» hasta los que reaccionan con todos los eritrocitos estudiados, un anticuerpo denominado «anti-Rh total».

Deficiencia familiar de lipoproteínas de alta densidad

La deficiencia familiar de lipoproteínas de alta densidad (HDL), también conocida como **enfermedad de Tangier**, es un infrecuente trastorno recesivo debido a mutaciones en la proteína transportadora de colesterol y fosfolípidos ABCA1, que da lugar a perturbaciones en el trastorno celular de colesterol y lleva a la acumulación de ésteres de colesterol en muchos tejidos. Las manifestaciones hematológicas incluyen anemia hemolítica estomatocítica de leve a moderada y trombocitopenia. Los pacientes afectados también pueden tener amígdalas grandes de color naranja, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, turbidez corneal, neuropatía periférica y ateroesclerosis prematura.

Sitosterolemia

La sitosterolemia, también denominada **fitosterolemia**, es un trastorno recesivo en el que la absorción de esteroles, tanto de colesterol como de sus derivados de origen vegetal (p. ej., sitosterol), es ilimitada y no selectiva. Las manifestaciones clínicas incluyen xantomatosi de inicio temprano, talla baja y arteriopatía coronaria prematura. Las alteraciones hematológicas incluyen macrotrombocitopenia y anemia hemolítica estomatocítica. El colesterol plasmático puede estar alterado o no, pero la espectrometría de masas siempre muestra un aumento masivo de las concentraciones de esteroles vegetales tanto en el plasma como en las membranas de las plaquetas y los eritrocitos. Las mutaciones de ABCG5 y ABCG8, transportadores que bombean activamente esteroles vegetales fuera de las células intestinales de nuevo hacia el intestino y fuera de las células hepáticas hacia las vías biliares, dan lugar a hiperabsorción gastrointestinal y disminución de la eliminación biliar de esteroles vegetales, además de una alteración del metabolismo del colesterol. El **tratamiento** incluye restricción de colesterol y esteroles vegetales en la alimentación y prescripción de *ezetimiba*, un inhibidor de la absorción de esteroles, y colestiramina y otros fármacos relacionados fijadores de ácidos biliares.

OTROS TRASTORNOS ASOCIADOS A ESTOMATOCITOSIS

Puede verse **estomatocitosis adquirida** en las hepatopatías, el alcoholismo, las neoplasias malignas y las enfermedades cardiovasculares, y después de la administración de alcaloides de la vinca. Se pueden observar estomatocitos como artefacto en el procesado de los frotis sanguíneos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 488

Hemoglobinuria paroxística nocturna y acantocitosis

Matthew D. Merguerian
y Patrick G. Gallagher

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Etiología

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un trastorno *adquirido* de la membrana celular de las células madre multipotentes de la médula ósea. La mutación *somática* se propaga para dar lugar a una población clonal de células precursoras, de tal manera que todas las células sanguíneas derivadas de estos progenitores clonales mutantes, especialmente los eritrocitos (ERI), son susceptibles a la destrucción mediada por el complemento (fig. 488.1). La mutación hace que las membranas celulares tengan una deficiencia (parcial o completa) de las proteínas que impiden la lisis mediada por el complemento por la vía alternativa, que está activa de forma constitutiva (tabla 488.1). Estas proteínas reguladoras del complemento incluyen el factor acelerador de la degradación (DFA, CD55), el inhibidor de membrana de la lisis reactiva (CD59) y la proteína de unión C8. El defecto subyacente afecta al anclaje glucolípídico que mantiene a estas proteínas protectoras en la superficie celular. En estos pacientes se han identificado varias mutaciones del gen *PIGA*, que codifica la proteína de anclaje al glucosilfosfatidilinositol (PA-GPI).

Manifestaciones clínicas

La HPN es una enfermedad rara en los niños. Alrededor del 60% de los pacientes presenta insuficiencia medular y en el resto se observa una anemia crónica o intermitente, a menudo con importante hemólisis intravascular

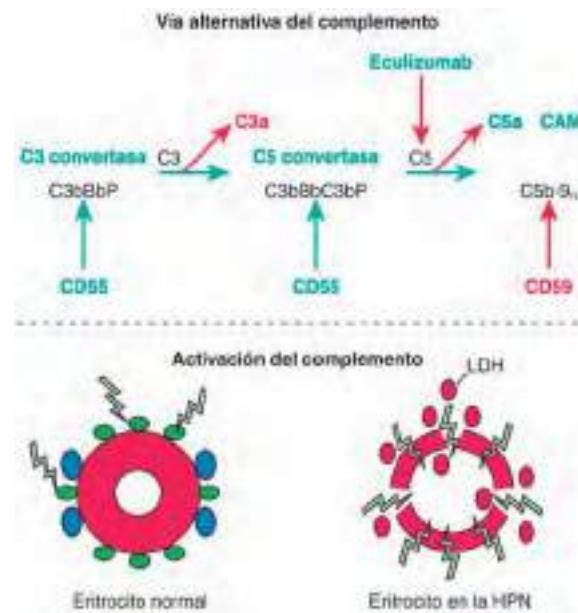


Fig. 488.1 Lisis mediada por complemento en la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Los óvalos rojos corresponden a la hemoglobina. Los óvalos azules representan el factor acelerador de la degradación (CD55). Los óvalos verdes corresponden al inhibidor de membrana de la lisis reactiva (CD59). Bb, factor B activado; C3b, C3 activado; C5b, C5 activado; CAM, complejo de ataque a la membrana (compuesto por C5b, C6, C7, C8 y varias moléculas de C9 [9n]); LDH, lactato deshidrogenasa. (De Parker C. Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, Lancet 373:759-767, 2009.)

(tabla 488.2). La hemoglobinuria nocturna o matutina es la manifestación clásica de los adultos, aunque solo está presente en una pequeña proporción de pacientes con HPN. La mayor parte de los pacientes tiene hemólisis crónica, muchas veces con trombocitopenia y leucopenia. Es raro observar hemoglobinuria en niños con HPN en comparación con lo que sucede en adultos. Las **trombosis** y las **tromboembolias** son complicaciones graves que podrían estar relacionadas con la alteración de las glucoproteínas de la superficie de las plaquetas, la consiguiente activación de estas y la producción de micropartículas procoagulantes. La trombosis venosa abdominal debutó como episodios repetidos de dolor abdominal, síndrome de Budd-Chiari

(venas hepáticas) o esplenomegalia (vena esplénica). Además, la hemoglobina libre liberada provoca la disminución de óxido nítrico y la aparición de vasoconstricción, trombosis y dolor. Los dolores abdominales, de espalda y cabeza pueden ser importantes. La aparición de la HPN puede ir precedida o seguida de una pancitopenia hipoplásica o aplásica y en casos raros la enfermedad puede progresar hacia una leucemia mieloide aguda. En el momento de presentación, más del 90% de los pacientes con una HPN sufrió anomalías en alguna estirpe celular (aproximadamente, el 35% solo anemia, el 15% anemia y trombocitopenia, el 7% anemia y neutropenia, y el 35% pancitopenia), más del 10% presentaba un cuadro de dolor abdominal y más del 5% sufrió trombosis. La mortalidad de la HPN depende, sobre todo, del desarrollo de anemia aplásica o de complicaciones trombóticas. La supervivencia previsible en los niños antes de disponer de eculizumab era del 80% a los 5 años, del 60% a los 10 años y del 28% a los 20 años.

Tabla 488.1

Proteínas ancladas al glucosilfosfatidilinositol deficitarias en la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)*

PROTEÍNAS REGULADORAS DEL COMPLEMENTO [†]	
CD55 (factor acelerador de la degradación)	
CD59 (inhibidor de membrana de lisis reactiva)	
PROTEÍNAS CON IMPORTANCIA INMUNITARIA	
CD58 (antígeno de función linfocitaria 3)	
CD16b (receptor de Fc gamma IIIb)	
CD14 (proteína de unión al ligando)	
RECEPTORES	
CD87 (receptor del activador de urocinasa y plasminógeno)	
Receptor de folato	
Proteína priónica celular (en plaquetas en reposo)	
ENZIMAS	
Fosfatasa alcalina leucocitaria	
Acetilcolinesterasa	
5'-ectonucleotidasa	
PROTEÍNAS MISCELÁNEAS	
CD24	
CD48	
CD52 (Campath-1)	
CD66c	
CD66b (previamente CD67)	
CD90 (Thy-1)	
CD108 (proteína de unión a JMH)	
p50-80, GP109, GP157, GP175, GP500	

*Lista parcial.

†La deficiencia de proteínas reguladoras del complemento subyace a la anemia hemolítica de la HPN.

De Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Box 14-1).

Pruebas de laboratorio

Las concentraciones de hemoglobina pueden variar desde normales hasta muy reducidas. Los hallazgos habituales reflejan hemólisis intravascular crónica e incluyen hemosiderinuria, reticulocitosis, reducción de la haptoglobina sérica y aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH) sérica. Inicialmente se encuentra una anemia normocítica, pero cuando se desarrolla feropenia, esta se vuelve microcítica. En el frotis sanguíneo puede haber poiquilocitosis y anisocitosis. También existe una importante reducción de las concentraciones de actividad acetilcolinesterasa eritrocitaria y del DAF. En la actualidad, la prueba diagnóstica de elección es la citometría de flujo. Usando anti-CD59 para los eritrocitos y anti-CD55 y anti-CD59 para los granulocitos, la citometría de flujo es más sensible que las pruebas clásicas de lisis de los hematíes (Ham o sacarosa) para la detección de la disminución de proteínas de la membrana unidas a glucolípidos. La aerolisina fluorescente se une de forma selectiva a los anclajes al GPI y potencia la sensibilidad de la detección.

Tratamiento

La introducción del **tratamiento con eculizumab** ha conseguido una supervivencia mantenida en la mayoría de los pacientes. Se trata de un anticuerpo monoclonal contra el componente C5 del complemento, que interrumpe la formación del complejo de ataque a la membrana y bloquea la destrucción excesiva en sentido distal por el complemento de los ERI y la activación de las plaquetas. Reduce la velocidad de hemólisis, estabiliza las concentraciones de hemoglobina, disminuye el número de transfusiones, reduce el riesgo de trombosis y mejora la calidad de vida. El eculizumab es un tratamiento aprobado y eficaz para la HPN en adultos. En un ensayo de fase II/II se demostró su seguridad y eficacia en pacientes de 11 a 17 años. Dado el coste y la duración (de por vida) del tratamiento que suele ser necesario, sobre todo en niños, puede tener su máxima utilidad para prevenir la trombosis, la anemia y otros

Tabla 488.2 Clasificación de la hemoglobinuria paroxística nocturna

CATEGORÍA	VELOCIDAD DE LA HEMÓLISIS INTRAVASCULAR*	MÉDULA ÓSEA	CITOMETRÍA DE FLUJO	MEJORÍA CON ECUZUMAB
HPN clásica clínica	Florida (LDH muy anormal, a menudo con hemoglobinuria macroscópica episódica)	Médula celular por hiperplasia eritroide y morfología normal o casi normal [†]	Gran población (>50%) de PMN PA-GPI [§]	Sí
HPN clínica en el contexto de otro síndrome de insuficiencia medular [‡]	Leve (a menudo con alteraciones mínimas de los marcadores bioquímicos de hemólisis)	Datos de un síndrome de insuficiencia medular simultáneo [†]	Aunque es variable, el porcentaje de PMN PA-GPI suele ser relativamente bajo (<50%)	Habitualmente no, aunque algunos pacientes tienen clones relativamente grandes y hemólisis con importancia clínica, y se pueden beneficiar del tratamiento.
HPN subclínica	Sin datos clínicos o bioquímicos de hemólisis intravascular	Datos de un síndrome de insuficiencia medular simultáneo [†]	Pequeña (<1%) población de PMN PA-GPI detectada mediante citometría de flujo de alta resolución	No

*Basado en hemoglobinuria macroscópica, concentración de LDH sérica y recuento de reticulocitos.

†Las alteraciones cariotípicas son infrecuentes.

‡Anemia aplásica o síndrome mielodisplásico de bajo riesgo.

§El análisis de los PMN ofrece más información que el análisis de los eritrocitos por la destrucción selectiva de los eritrocitos PA-GPI.

LDH, lactato deshidrogenasa; PA-GPI, con deficiencia de proteínas de anclaje al glucosilfosfatidilinositol; PMN, leucocito polimorfonuclear.

De Parker CJ, Ware RE: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. 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, Table 14-1.



*Algunos estudios, aunque no todos, sugieren una respuesta favorable al tratamiento inmunosupresor (TIS).
†El TMO erróneamente el clón de la HPN y habitualmente el tratamiento con TIS no afecta el frotis del clón de la HPN.
†Valorar en pacientes con hemólisis extramedular clínicamente significativa.
†Transfusión.
IM, insuficiencia medular (anemia aplásica y BMD de bajo riesgo); TMO, trasplante de médula ósea.

Fig. 488.2 Tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Esquema terapéutico basado en la clasificación de la HPN en 3 categorías: subclínica, HPN asociada a otro síndrome de insuficiencia medular (HPN/IM) y HPN clásica (v. las características de cada categoría en la tabla 488.2). LDH, lactato deshidrogenasa. (De Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier, Fig 14-9.)

síntomas mientras se plantea el trasplante de células madre hematopoyéticas. Es posible que la supervivencia de los adultos con una HPN que reciben eculizumab no sea distinta de la de controles de sexo y edad comparable en la población general. Sin embargo, este fármaco no mejora la expansión clonal hematopoyética ni evita la insuficiencia medular. Antes de empezar a administrar este fármaco, se recomienda vacunar a los pacientes con las vacunas contra el meningococo (MenACYW y MenB) si el paciente no ha recibido ya estas vacunas, porque una complicación grave de la inhibición del complemento es el aumento de la susceptibilidad a las infecciones meningocócicas. La vacunación confiere una protección incompleta contra la enfermedad meningocócica en los pacientes que reciben eculizumab y por ello también se debe valorar la profilaxis antibiótica con penicilina. La cefalea es un efecto adverso frecuente después de las primeras dosis de eculizumab, pero desaparece posteriormente. Una mala respuesta al eculizumab puede ser consecuencia de polimorfismos en el gen C5, que condiciona una resistencia al bloqueo por este compuesto. Los pacientes tratados con eculizumab requieren un seguimiento frecuente con hemograma completo con reticulocitos, LDH, bilirrubina total y repetición de la citometría de flujo cada 6-12 meses.

El **trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TPH)** es una terapia que debe considerarse fundamental, si existe un donante adecuado, particularmente en niños. La anemia aplásica grave es una indicación evidente del trasplante en la HPN (fig. 488.2). El TPH es el único tratamiento potencialmente curativo de que se dispone para la HPN. A menudo se utiliza un trasplante no mieloablativo (con regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida) para reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el trasplante; cuando solo se busca erradicar los clones de la HPN, no es necesaria la mieloablación total.

Los **glucocorticoides**, como la prednisona, se pueden utilizar en los episodios hemolíticos agudos; la dosis se debe reducir tan pronto como haya desaparecido la hemólisis. El **tratamiento anticoagulante** prolongado (heparina no fraccionada o de bajo peso molecular) puede ser útil cuando se producen trombosis. Debido a la pérdida urinaria crónica de hierro en forma de hemosiderina, puede ser necesario el **tratamiento con hierro**. Para tratar la insuficiencia medular, se han utilizado **andrógenos** (p. ej., fluoximesterona), globulina antitimidocítica, ciclosporina y factores de crecimiento (p. ej., eritropoyetina, factor estimulante de las colonias de granulocitos).

ACANTOCITOSIS

La acantocitosis se caracteriza por la presencia de eritrocitos con proyecciones puntiagudas circunferenciales irregulares (**acantocitos**, también conocidos como *células en espuma*) (v. fig. 485.4E). Este hallazgo morfológico

Tabla 488.3 Síndromes de neuroacantocitosis

ENFERMEDAD	HERENCIA	GEN
Corea-acantocitosis	Autosomal recesiva	VPS13A
Síndrome de McLeod	Recesiva ligada a X	XK
Enfermedad parecida a la enfermedad de Huntington 2	Autosomal dominante	JPH3
Neurodegeneración asociada a pantotenoato cinasa	Autosomal recesiva	PANK2

se debe a alteraciones del cociente colesterol/fosfolípidos en la membrana; esta morfología se ha atribuido a un exceso de lípidos en la capa externa en relación con la capa interna de la bicapa de la membrana. En las enfermedades hepáticas aparecen acantocitos por la mayor abundancia de colesterol libre y los pacientes presentan congestión esplénica, anemia hemolítica e ictericia. La **abetalipoproteinemia** es una enfermedad hereditaria con un patrón autosómico recesivo en la que la acantocitosis se asocia a malabsorción de grasas, ataxia progresiva y retinitis pigmentada. La malabsorción de grasas puede manifestarse en el primer año de vida. La ataxia aparece en la edad escolar. La anemia suele ser leve. La **hipobetalipoproteinemia** es una enfermedad familiar recesiva que tiene un espectro clínico similar, aunque con hallazgos más leves.

Hay cuatro *síndromes de neuroacantocitosis* diferentes desde el punto de vista genético (tabla 488.3). La **corea-acantocitosis** es una enfermedad de inicio en la edad adulta sin anemia, con números variables de acantocitos en el frotis de sangre periférica, y múltiples hallazgos neurológicos, como corea de las extremidades, tics e hipotonía. El infrecuente **síndrome de McLeod** ligado al cromosoma X (que se caracteriza por ausencia de antígeno Kell) se manifiesta con anemia hemolítica leve, miopatía de aparición tardía, neuropatía periférica, corea y esplenomegalia. En general se reconocen más del 3% de acantocitos en la sangre periférica y la RM revela una atrofia del caudado. El síndrome de MacLeod es el único síndrome de neuroacantocitosis que puede manifestarse en la infancia. Los acantocitos se encuentran también en la **neurodegeneración asociada a pantotenoato cinasa** (con distonía, rigidez, corea, disartria, espasticidad, retinopatía) y la **enfermedad parecida a la enfermedad de Huntington 2**.

Al contrario de los acantocitos, los **equinocitos** o **células en erizo** poseen una distribución más regular de las proyecciones o del borde dentado a lo largo de la superficie de los ERI y tienden a adoptar una forma más esferoidea a medida que envejecen. A menudo se observan como artefactos (p. ej., por pH elevado, contacto con vidrio o almacenamiento de la sangre) y con menos frecuencia aparecen en las nefropatías terminales, las hepatopatías, la uremia, la deficiencia de piruvato cinasa, los corredores de larga distancia y en algunos pacientes con hipomagnesemia e hipofosfatemia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 489

Hemoglobinopatías

Kim Smith-Whitley y Janet L. Kwiatkowski

TRASTORNOS DE LA HEMOGLOBINA

La **hemoglobina** es un tetrámero formado por 2 pares de cadenas de globina. Las alteraciones de estas proteínas dan lugar a las **hemoglobinopatías**.

Se han descrito más de 800 variantes de hemoglobinas. La clasificación clínica más frecuente y útil de las hemoglobinopatías se basa en la nomenclatura asociada con la alteración de la *cadena de globina* afectada. En la producción de la hemoglobina (Hb) participan dos grupos de genes, que se localizan en el extremo del brazo corto de los cromosomas 16 y 11. Su control es complejo y en él interviene una región de control situada en un locus en dirección 5' en cada cromosoma respectivo, y una localización de control ligada al cromosoma X. En el cromosoma 16 se encuentran 3 genes en el grupo del gen alfa (α): gen zeta (ζ) y 2 genes α (α_1 y α_2). En el cromosoma 11 existen 5 genes en el grupo de genes beta (β): épsilon (ϵ), gamma 1 (γ_1), gamma 2 (γ_2), delta (δ) y beta (β).

El orden de la expresión génica dentro de cada grupo sigue, aproximadamente, el orden de expresión durante el periodo embrionario, el periodo fetal y finalmente la infancia. Tras 8 semanas de vida fetal, se forman las hemoglobinas embrionarias: Gower 1 ($\zeta_2\epsilon_2$), Gower 2 ($\alpha_2\epsilon_2$) y Portland ($\zeta_2\gamma_2$). A las 9 semanas de vida fetal, la hemoglobina fundamental es la HbF ($\alpha_2\gamma_2$). La HbA ($\alpha_2\beta_2$) aparece por vez primera, aproximadamente, en el primer mes de gestación, pero no se convierte en la hemoglobina predominante hasta después del nacimiento, cuando los niveles de HbF comienzan a descender. La HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$), una hemoglobina secundaria, aparece poco antes del nacimiento y se mantiene en concentraciones bajas tras nacer. El patrón final de distribución de la hemoglobina que tiene lugar en la infancia no se alcanza hasta los 6 meses y en ocasiones, más tarde. El patrón normal de distribución de la hemoglobina es: $\geq 95\%$ de HbA, $\leq 3,5\%$ de HbA₂ y $< 2,5\%$ de HbF.

489.1 Drepanocitosis

Kim Smith-Whitley

Los niños con drepanocitosis deben ser seguidos por expertos en el tratamiento de esta enfermedad; lo más habitual es que dichos expertos sean hematólogos infantiles. La atención médica proporcionada por un hematólogo infantil también se asocia con menor frecuencia de visitas al servicio de urgencias y con ingresos hospitalarios más cortos en comparación con los pacientes que no han acudido al hematólogo en el último año.

FISIOPATOLOGÍA

La hemoglobina S (HbS) es consecuencia de un solo cambio en un par de bases, una timina por una adenina, en el sexto codón del gen de la globina β . Este cambio codifica una valina en lugar de una glutamina en el sexto residuo de la molécula de la globina β . Se produce una drepanocitosis (HbSS), HbSS homocigota, cuando los dos alelos de la globina β presentan la mutación de la drepanocitosis (β s). La drepanocitosis alude no solo a los pacientes con una anemia drepanocítica, sino también a los heterocigotos compuestos en los que solo un alelo de la globina β tiene la mutación de la drepanocitosis y el segundo alelo de esta incluye una mutación distinta de la drepanocítica, como HbC, talasemia β , HbD o HbO^{Arab}. En la anemia drepanocítica, la HbS suele alcanzar el 90% de la hemoglobina total, mientras que en la enfermedad drepanocítica, la HbS supone más del 50% de toda la hemoglobina.

En los eritrocitos (ERI), la molécula de hemoglobina muestra una conformación altamente específica, que le permite transportar el oxígeno al organismo. Cuando no existen mutaciones de la cadena de la globina, las moléculas de hemoglobina no interactúan entre ellas. Sin embargo, la presencia de HbS condiciona un cambio de conformación del tetramero de Hb, de forma que

en el estado desoxigenado, las moléculas de HbS pueden interactuar entre sí y formar polímeros rígidos, que dan al ERI la característica forma de hoz. El pulmón es el único órgano capaz de revertir los polímeros y cabe suponer que cualquier enfermedad pulmonar comprometa el grado de reversibilidad.

La aparición de drepanocitos intravasculares ocurre principalmente en las vérulas poscapilares y en función de la obstrucción mecánica por los drepanocitos, las plaquetas y los leucocitos, y del aumento de adherencia entre estos elementos y el endotelio vascular. La drepanocitosis también es una enfermedad inflamatoria si nos basamos en los marcadores inespecíficos de la inflamación, entre los cuales se incluyen (aunque no de forma exclusiva) un aumento de los leucocitos (LEU) basales y de las citocinas. Los cambios intraeritrocitarios acortan la vida de los ERI y producen hemólisis; esta última conduce a múltiples cambios, como alteración del metabolismo del óxido nítrico y agresión oxidativa, que contribuyen a la disfunción endotelial.

DIAGNÓSTICO Y EPIDEMIOLOGÍA

Todos los estados de Estados Unidos han puesto en marcha un programa de cribado neonatal obligatorio para la drepanocitosis. Estos programas identifican a los recién nacidos con la enfermedad y permiten el diagnóstico rápido y la derivación a profesionales expertos en esta enfermedad para que orienten de forma anticipada a las familias y pueda empezar a administrarse penicilina antes de los 4 meses de vida.

Las técnicas más empleadas para el diagnóstico neonatal son la **cromatografía líquida de alto rendimiento** (HPLC) y el **enfoque isoelectrónico** (IEF) **en capa fina**. Se recomienda un paso de confirmación, de forma que en todos los pacientes con un cribado inicial anormal se deberían repetir las pruebas en la primera consulta. Además, se recomienda un hemograma completo (HC) y determinar el fenotipo de la Hb en ambos progenitores para confirmar el diagnóstico y tener oportunidad de asesoramiento genético. En los lactantes que pueden tener **HbS-persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal** (HbSPHHF) y a cuyos progenitores no se les han hecho estudios completos se debe realizar un estudio molecular para determinar el genotipo de la globina β antes de los 12 meses. La **tabla 489.1** correlaciona el fenotipo de la hemoglobina inicial en el momento del nacimiento y el tipo de hemoglobinopatía.

En los programas de cribado neonatal, primero se informa de la hemoglobina más abundante, seguida de las demás en orden decreciente. Algunos estados realizan IEF inicialmente en las muestras de sangre de los recién nacidos y después utilizan sondas de ADN para confirmar las hemoglobinas anormales que se hayan encontrado mediante IEF. En los recién nacidos con un resultado de análisis de hemoglobina de **HbFS**, el patrón apoya HbSS, HbSPHF o HbS⁰-talasemia. En un recién nacido con un análisis de hemoglobina de **HbFSA**, el patrón apoya el diagnóstico de HbS⁺-talasemia. El diagnóstico de HbS⁺-talasemia se confirma cuando, al menos, el 50% de la hemoglobina es HbS, existe HbA y la cantidad de HbA₂ está elevada

Tabla 489.1 Resultados del cribado en los distintos tipos de enfermedad por células falciformes del recién nacido con hemoglobina basal

RESULTADOS DEL CRIBADO NEONATAL: ENFERMEDAD POR CÉLULAS FALCIFORMES*	POSIBLE FENOTIPO DE LA HEMOGLOBINA [†]	VALORES DE HEMOGLOBINA BASAL DESPUES DE LOS 5 AÑOS	EXPERIENCIA EN ASISTENCIA HEMATOLÓGICA NECESARIA
FS	D-SS D-S β^0 tal D-S β^+ tal D-S $\delta\beta^+$ tal S PHHF	6-11 g/dl 6-10 g/dl 9-12 g/dl 10-12 g/dl 12-14 g/dl	Sí Sí Sí Sí Sí
FSC	D-SC	10-15 g/dl	Sí
FSA [‡]	D-S β^+ tal	9-12 g/dl	Sí
FS otro	D-S β^0 tal D-SD, SO ^{Arab} , SC ^{Harlem} , S ^{Lepore}	6-10 g/dl Variable	Sí Sí
AFS ^{‡\$}	D-SS D-S β^+ tal D-S β^0 tal	6-10 g/dl 6-9 g/dl 7-13 g/dl variable	Sí Sí Sí

*Las hemoglobinas se recogen por orden de cantidad.

[†]Necesita un análisis de la hemoglobina de confirmación pasados, al menos, los 6 meses de edad y, si es posible, el análisis de hemoglobina en ambos padres para establecer un diagnóstico exacto del fenotipo de la hemoglobina.

[‡]El rasgo drepanocítico es otro posible diagnóstico.

[§]Es imposible determinar el diagnóstico porque es muy probable que el lactante haya recibido una transfusión de sangre antes del estudio.

A, hemoglobina normal; C, hemoglobina C; D, drepanocitosis; F, hemoglobina fetal; O^{Arab}, hemoglobina O^{Arab}; PHHF, persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal; S, hemoglobina falciforme; SC, hemoglobina C falciforme; SS, drepanocitosis homocigota; tal, talasemia.

(habitualmente >3,5%), aunque la concentración de esta última no está elevada en el periodo neonatal. En los recién nacidos con un resultado de hemoglobina de **HbFSC**, el patrón apoya el diagnóstico de HbSC, mientras que en los que el resultado es **HbFAS**, este patrón respalda el diagnóstico de HbAS (rasgo drepanocítico); sin embargo, en esta circunstancia se debe tener cuidado de confirmar que el recién nacido no ha recibido una transfusión de eritrocitos antes del estudio.

Los recién nacidos cuyo análisis de hemoglobina sea **AFS** han recibido transfusiones de ERI antes de obtener muestras para el cribado neonatal como explicación de que la cantidad de HbA sea mayor que la de HbF o bien se ha producido un error. El paciente puede tener drepanocitosis o rasgo drepanocítico, y debería comenzar la profilaxis con penicilina hasta que se consiga establecer el diagnóstico final.

Dadas las implicaciones que tiene el diagnóstico de drepanocitosis frente al rasgo drepanocítico en un recién nacido, no se debe olvidar la importancia de repetir el estudio para la identificación de la Hb en el paciente y realizar un análisis de identificación de la Hb y un hemograma completo para valorar el frotis de sangre periférica y los parámetros ERI en los padres para el asesoramiento genético. Se producen errores involuntarios en los programas de cribado de los recién nacidos. Los recién nacidos que tienen un fenotipo inicial de HbFS, pero cuyo fenotipo final verdadero sea HbS β^+ -talasemia, es una de las causas de error más frecuente en los programas de cribado de hemoglobinopatías en los recién nacidos. Es importante determinar el fenotipo adecuado para poder dar un asesoramiento genético adecuado a los padres. Además, la distinción entre HbSS y HbSPHH en el periodo neonatal habitualmente requiere el estudio de los progenitores o el estudio genético. En los lactantes que mantienen un porcentaje de HbF mayor del 25% después de los 12 meses sin datos de hemólisis se debe realizar un estudio para detectar delecciones del gen de la globina β compatibles con PHHF. Estos niños tienen una evolución clínica mucho más leve y no requieren profilaxis con penicilina ni tratamiento con hidroxiurea.

Si se realizan pruebas a los padres para descartar el rasgo drepanocítico u otros rasgos de hemoglobinopatías, se debe dar a los padres toda la información y, en ocasiones, se pueden plantear dudas sobre la paternidad. Por ese motivo y por la privacidad en la asistencia, la práctica habitual es solicitar siempre permiso para las pruebas genéticas y dar los resultados sobre el rasgo de las hemoglobinopatías de forma separada a cada padre.

En Estados Unidos, la drepanocitosis es el trastorno genético más frecuente identificado en los programas de cribado neonatal obligatorios a nivel estatal, con una frecuencia de 1:2.647. En relación con la raza en Estados Unidos, la frecuencia en afroamericanos de la drepanocitosis es 1:396 nacimientos, mientras que en los hispanos alcanza 1:36.000. En Estados Unidos se estima que 100.000 personas padecen una drepanocitosis, con una distribución étnica del 90% de afroamericanos y el 10% de hispanos. La población norteamericana con drepanocitosis representa un porcentaje de la carga mundial por esta enfermedad y se estima que cada año nacen 312.000 niños con enfermedad por HbSS.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO DE LA ANEMIA DREPANOCÍTICA (HbSS)

Se puede ver una discusión detallada del manejo clínico de los niños y adolescentes con drepanocitosis en el informe del grupo de expertos del National Heart, Lung and Blood Institute de 2014 sobre el tratamiento basado en pruebas de la drepanocitosis (<https://www.nhlbi.nih.gov/sites/www.nhlbi.nih.gov/files/sickle-cell-disease-report.pdf>).

Fiebre y bacteriemia

La presencia de fiebre en un niño con anemia drepanocítica se considera una emergencia médica, que necesita una evaluación médica rápida y la administración de antibióticos dado el aumento del riesgo de infecciones bacterianas con el consiguiente incremento de la mortalidad. Ya a los 6 meses, los lactantes con anemia drepanocítica presentan una función inmunitaria anormal, por la disfunción esplénica. A los 5 años, la mayoría de los niños con anemia drepanocítica tienen una asplenía funcional completa. Con independencia de la edad, todos los pacientes con anemia drepanocítica poseen un riesgo superior de infecciones y muerte debido a infecciones bacterianas, en especial por organismos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* de tipo b y *Neisseria meningitidis*.

La frecuencia de bacteriemia en niños con drepanocitosis que llegan con fiebre es inferior al 1%. Se han desarrollado varias estrategias terapéuticas para los niños con drepanocitosis y fiebre, desde la hospitalización de todo paciente con fiebre para la administración de antibióticos i.v. hasta la administración de una cefalosporina de 3.^a generación en urgencias o de modo ambulatorio a pacientes sin ninguno de los factores de riesgo de sufrir

Tabla 489.2

Factores clínicos asociados a mayor riesgo de complicaciones agudas* en niños febriles con drepanocitosis

Aspecto de enfermedad grave

Hipotensión: presión arterial sistólica <70 mmHg al año de vida
o <70 mmHg + 2 × edad en años, en niños mayores

Mala perfusión: tiempo de relleno capilar >4 s

Temperatura >40,0 °C

Reuento leucocitario corregido >30.000/mm³ o <5.000/mm³

Reuento plaquetario <100.000/mm³

Antecedentes de sepsis neumocócica

Dolor intenso

Deshidratación: turgencia cutánea escasa, sequedad de mucosas, historia de baja ingesta de líquidos o volumen miccional bajo

Síndrome torácico agudo (nuevo infiltrado en la radiografía de tórax)

Concentración de hemoglobina <5,0 g/dl

*Incluye las infecciones graves que requieren ingreso hospitalario.

Adaptada de Williams JA, Flynn PM, Harris S, et al: A randomized study of outpatient treatment with ceftriaxone for selected febrile children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 329:472-476, 1993.

bacteriemia oculta (tabla 489.2). Puesto que el tiempo medio para obtener un hemocultivo positivo en los niños con anemia drepanocítica es <20 horas, la hospitalización durante 24 horas es, probablemente, la estrategia más prudente en los niños y las familias que viven fuera de una ciudad o que se consideren de alto riesgo de realizar un mal seguimiento.

El tratamiento ambulatorio de la fiebre de origen desconocido debe considerarse solo en niños con menor riesgo de bacteriemia y tras la administración de ceftriaxona u otra cefalosporina intravenosa. Es importante la observación tras administrar antibióticos, porque los niños con una anemia drepanocítica que reciben ceftriaxona pueden sufrir un cuadro de hemólisis inmune rápida, grave y potencialmente mortal. Ante una sepsis por el género *Salmonella* o *Staphylococcus aureus*, se debe realizar la detección de una osteomielitis mediante una gammagrafía ósea, dado el mayor riesgo de sufrir una osteomielitis en los niños con anemia drepanocítica en comparación con la población general. Se recomienda encarecidamente la realización de pruebas de cribado radiológicas y de laboratorio para identificar a los pacientes con riesgo de aplasia eritrocitaria transitoria, secuestro esplénico agudo y síndrome torácico agudo (STA), porque muchos niños con estos trastornos consultan en servicios de urgencias con fiebre aislada. Es esencial el cribado de los niños y los cuidadores para detectar factores psicosociales que podrían impedir que volvieran al hospital en caso de hemocultivo positivo.

Crisis aplásica

La infección por el parvovirus humano B19 representa una amenaza única para los pacientes con drepanocitosis porque esta infección produce una **aplasia eritrocitaria** transitoria, lo que limita la capacidad de producir reticulocitos y ocasiona una anemia importante (v. fig. 485.3 en el cap. 485). Se debe suponer que cualquier niño con drepanocitosis, fiebre y *reticulocitopenia* tiene infección por el parvovirus B19 mientras que no se demuestre lo contrario. En la fase de recuperación puede verse reticulocitosis y aumento de ERI nucleados. El estudio con PCR para detectar la presencia del parvovirus humano B19 es superior al uso de los títulos de IgM e IgG. La agudización de la anemia se trata de forma conservadora utilizando transfusiones de eritrocitos hasta que el paciente desarrolle síntomas hemodinámicos o presente una enfermedad concurrente, como STA o secuestro esplénico agudo. Además, la infección aguda por el parvovirus B19 se asocia a dolor, secuestro esplénico, STA, glomerulonefritis, artropatía y accidente cerebrovascular. Muchos pacientes con una crisis aplásica asociada al parvovirus son contagiosos y se deberían adoptar las precauciones frente a la infección para evitar su diseminación nosocomial y para evitar la exposición de las cuidadoras gestantes.

Secuestro esplénico

El secuestro esplénico agudo es una complicación potencialmente mortal que afecta principalmente a los lactantes y niños pequeños con anemia drepanocítica. La incidencia de secuestro esplénico se ha reducido, aproximadamente,

del 30 al 12,6% gracias a la identificación precoz mediante cribado neonatal y la mejora de la educación de los padres. El secuestro puede presentarse tan pronto como en la 5.^a semana de vida, aunque lo habitual es que lo haga entre los 6 meses y los 2 años. Los pacientes con los tipos de enfermedad drepanocítica SC y S β^+ -talasemia pueden tener episodios de secuestro esplénico durante la adolescencia y la edad adulta.

El secuestro esplénico se asocia a un aumento de tamaño rápido del bazo, que produce dolor abdominal izquierdo y una disminución de la concentración de Hb de, al menos, 2 g/dl respecto a la hemoglobina basal. El secuestro puede ocasionar signos de hipovolemia por el atrapamiento de la sangre en el bazo y anemia importante con una reducción de la Hb total por debajo de 3 g/dl. Puede existir también leucopenia y plaquetopenia. El secuestro puede desencadenarse por la fiebre, la bacteriemia o infecciones víricas.

El tratamiento debe instaurarse con prontitud y consiste en el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica empleando líquidos isotónicos o transfusiones sanguíneas. Se recomienda la administración prudente de transfusiones de ERI para tratar el secuestro y la anemia secundaria. Las transfusiones de sangre abortan el atrapamiento de los ERI en el bazo y permiten que se liberen las células sanguíneas del paciente secuestradas, lo que a menudo se traduce en un aumento de las concentraciones de Hb por encima de las basales. Un abordaje razonable es administrar solo 5 ml/kg de ERI y/o mantener un objetivo de Hb de 8 g/dl después de la transfusión, teniendo en mente que el objetivo de la transfusión es prevenir la hipovolemia. Si la transfusión de sangre supone alcanzar concentraciones de Hb mayores de 10 g/dl, se pone al paciente en riesgo de **síndrome de hiperviscosidad** porque después de la transfusión se puede liberar la sangre contenida en el bazo.

Los episodios recurrentes de secuestro esplénico son frecuentes, se presentan en casi dos terceras partes de los pacientes. La mayoría de las recurrencias tienen lugar en los 6 meses siguientes al episodio anterior. La esplenectomía profiláctica practicada una vez que se ha resuelto el episodio agudo es la única medida eficaz para evitar futuros episodios que pueden ser mortales. Aunque el tratamiento con transfusiones sanguíneas se ha utilizado con el fin de evitar nuevos episodios, las pruebas indican firmemente que esta estrategia no reduce el riesgo de sufrir cuadros recurrentes de secuestro esplénico en comparación con los pacientes no tratados con transfusiones. Sin embargo, se puede utilizar un ciclo corto de transfusiones de ERI frecuentes hasta que se programe la esplenectomía. Los niños deben recibir vacunas antimeningocócicas y antineumocócicas antes de la operación y se debe prescribir la profilaxis con penicilina después de la esplenectomía.

Afectación hepática y de la vesícula biliar

Véanse los capítulos 387 y 393.

Dolor drepanocítico

La **dactilitis** o **síndrome mano-pie** es, con frecuencia, la primera manifestación dolorosa en los lactantes y niños con anemia drepanocítica, y al final del segundo año de vida se ha presentado en el 50% de los pacientes (fig. 489.1). La dactilitis a menudo se manifiesta como una tumefacción unilateral o simétrica de las manos y/o los pies. La dactilitis unilateral puede confundirse con una osteomielitis y es importante realizar una valoración cuidadosa para diferenciar las dos entidades, ya que el tratamiento de ambas difiere significativamente. La dactilitis precisa tratamiento paliativo con analgésicos, como hidrocodona u oxicodeona, mientras que la osteomielitis precisa un curso de antibioterapia i.v. durante, al menos, 4-6 semanas. Dada la asociación entre el genotipo y el metabolismo de la codeína, es posible que el dolor no responda a este compuesto en un subgrupo de niños. Por eso, es necesario el soporte de los padres para decidir si el tratamiento consigue aliviar de forma eficaz el dolor.

El signo clínico fundamental de la drepanocitosis es el **dolor vaso-occlusivo agudo**. El dolor drepanocítico agudo es un dolor continuo que puede presentarse en cualquier parte del cuerpo, pero que con mayor frecuencia afecta al tórax, al abdomen o a las extremidades. Estos episodios dolorosos a menudo son repentinos y alteran las actividades cotidianas y producen mucho sufrimiento tanto al niño como a sus cuidadores. Un paciente con anemia drepanocítica presenta, aproximadamente, un episodio doloroso al año, que necesita atención médica.

La etiología exacta del dolor es desconocida, pero la patogenia de este se puede iniciar por la isquemia tisular debida a la interrupción del flujo sanguíneo en la microvasculatura por los eritrocitos falciformes y otros elementos celulares. Entre los factores precipitantes de los episodios dolorosos se encuentran el estrés físico, la infección, la deshidratación, la hipoxia, la acidosis sistémica o local, la exposición al frío y la natación durante períodos prolongados. Sin embargo, la mayor parte de los episodios de dolor se produce sin ningún desencadenante identificable. El tratamiento eficaz de estos episodios pasa por la educación tanto de los cuidadores como del

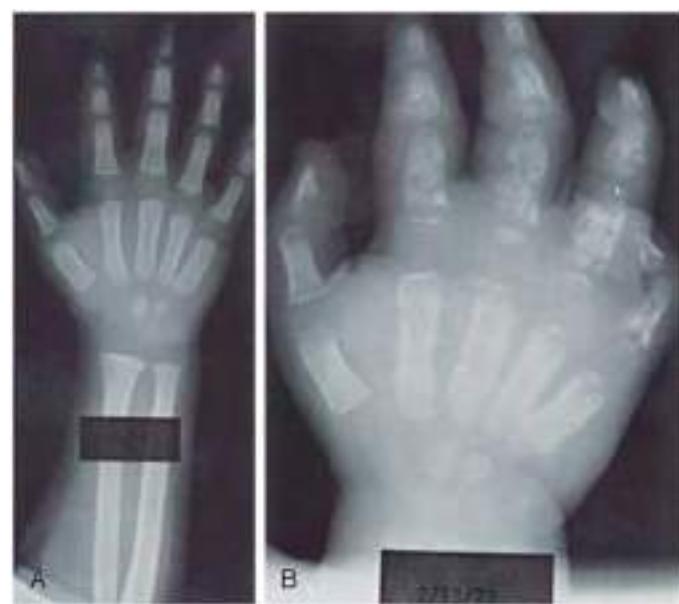


Fig. 489.1 Radiografías de un lactante con drepanocitosis y dactilitis aguda. **A**, Al inicio del episodio, el aspecto de los huesos es normal. **B**, Signos de cambios destructivos y de reacción periótica 2 semanas después.

paciente en cuanto al reconocimiento de los síntomas y la mejor estrategia terapéutica. Dada la ausencia de cualquier prueba de laboratorio objetiva que sea fiable o de parámetros clínicos del dolor, resulta fundamental que haya confianza entre el médico y el paciente para lograr una estrategia terapéutica clínica eficaz. El tratamiento específico del dolor es muy variable, pero por lo general consiste en paracetamol o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) en las fases iniciales del dolor, seguido en orden ascendente por un régimen analgésico combinado utilizando un opiáceo oral de acción rápida, un opiáceo oral de acción larga y manteniendo el fármaco no opioide.

Algunos pacientes precisan el tratamiento en un entorno de cuidados agudos para la administración i.v. de morfina o derivados. El principal objetivo del tratamiento en esta situación es la administración, en el momento adecuado, de analgésicos para aliviar el dolor. El aumento y la reducción gradual de la medicación analgésica discurren, aproximadamente, de modo paralelo a las 8 fases asociadas de la cronología del dolor y su alivio en niños (tabla 489.3). Cuando se requiere la administración parenteral continua de analgésicos para controlar el dolor, es necesaria la hospitalización. La estancia hospitalaria media de los niños ingresados por dolor es 4,4 días. Las recomendaciones clínicas del NHLBI para el tratamiento del dolor agudo y crónico en niños y adultos con drepanocitosis son extensas y representan un punto de inicio para el tratamiento del dolor.

La única medida del grado de dolor es el paciente. Los profesionales sanitarios que trabajan con niños que sufren dolor deberían emplear una escala del dolor constante y validada (p. ej., la escala FACES [caras] de Wong-Baker) para evaluarlo. Aunque estas escalas de dolor han resultado útiles en algunos niños, otros necesitan actividades previamente pactadas para determinar si es preciso iniciar o reducir el tratamiento con opiáceos. Por ejemplo, dormir durante toda la noche puede ser una indicación para reducir los fármacos analgésicos el 20% al día siguiente. La mayor parte de los episodios dolorosos de los pacientes con una anemia drepanocítica se tratan en el domicilio con medidas orientadas a mejorar la comodidad, como las mantas eléctricas, las técnicas de relajación, el masaje y los analgésicos orales.

Existen varios mitos acerca del tratamiento del dolor en la drepanocitosis. El concepto de que los episodios dolorosos en los niños deben ser tratados sin opiáceos carece de fundamento y provocaría un sufrimiento innecesario en el paciente. Las transfusiones sanguíneas durante el episodio de dolor no reducen la intensidad o la duración del episodio doloroso. La hidratación i.v. no alivia ni evita el dolor y está indicada cuando existe deshidratación o cuando el paciente sea incapaz de beber como resultado de un episodio de dolor grave. *La dependencia a los opiáceos en los niños con drepanocitosis es rara y nunca debe esgrimirse como motivo para no administrar la medicación analgésica.* Sin embargo, los pacientes que a lo largo de 1 año sufren múltiples episodios de dolor que precisan hospitalización o aquellos con episodios de dolor que requieren hospitalizaciones de más de 7 días deben ser evaluados para descartar otras patologías o motivos de estrés psicosocial que puedan

Tabla 489.3 Fases de los episodios dolorosos en pacientes con drepanocitosis

FASE	DESCRIPCIÓN Y MEDIDAS DE ALIVIO	FASE	DESCRIPCIÓN Y MEDIDAS DE ALIVIO
DATOS PEDIÁTRICOS		VII	<i>Disminución continua del dolor</i> El dolor disminuye lenta o rápidamente El niño muestra más interés por su entorno, compañeros de habitación y visitantes El niño está menos irritable Mayor nivel de actividad; se puede llevar al niño al baño a que se dé un baño caliente, puede ver la televisión, puede jugar con otros niños o con voluntarios del hospital Mejora de la movilidad El nivel del dolor es «un poco» Es más evidente una mayor animación en la conducta Resolución del dolor El dolor está en un nivel tolerable Se puede dar de alta al niño del hospital con analgésicos orales suaves; el niño está en su situación basal o próximo a esta, con conducta, aspecto y estado de ánimo más normales El cuidador y el niño intentan recuperar, retomar y ponerse al día con la vida que tenían antes del episodio de dolor
I	Basal Sin dolor ni medidas de alivio	VIII	
II	Fase previa al dolor No hay datos de dolor El niño empieza a mostrar algunos síntomas y signos prodromicos de EVO (ictericia escleral, anemia) No se utilizan medidas de alivio Los padres animan al niño a aumentar los líquidos para prevenir que se produzca el episodio de dolor		
III	Punto de inicio del dolor El niño refiere dolor «sordo» leve en un área específica, que aumenta de forma rápida o gradual, o se «desvanece» Administrar analgésicos suaves (ibuprofeno y paracetamol) El niño continúa con sus actividades normales y sigue yendo al colegio Los cuidadores esperan prevenir el aumento de la intensidad del dolor		
IV	Aceleración del dolor El dolor sigue aumentando; su intensidad crece de leve a moderada; el dolor aparece en más áreas del cuerpo; el niño se queda en casa y no va al colegio; menor nivel de actividad; diferencias de conducta, aspecto y estado de ánimo Los analgésicos orales más potentes se pueden combinar con reposo, fricciones, calor, distracción y consuelo psicológico	DATOS DE ADULTOS	
V	Máxima experiencia de dolor El dolor sigue aumentando Algunos niños llegan a estar incapacitados y su dolor no se alivia El dolor se describe como «puñalada», «taladro», «pulsátil», «golpe», «lancinante», «insopportable» o «latido» Los cuidadores a veces deciden solicitar ayuda al servicio de urgencias para que prescriban analgésicos más potentes y para prevenir las complicaciones, como la fiebre y la dificultad respiratoria Los cuidadores pueden sentirse agotados por atender al niño durante varios días sin descanso o casi sin descanso Se han utilizado continuamente todos los métodos de alivio para reducir el dolor y evitar ir al hospital El dolor aumenta a pesar de todos los esfuerzos Se toma la decisión de llevar al niño al servicio de urgencias	I	Fase de evolución/infarto 3 días ↓ capacidad de deformación de los ERI ↓ hemoglobina ↑ % de ERI densos ↑ ADE, ↑ ADH S/S: miedo, anorexia, ansiedad, ↑ dolor
VI	Punto de inicio de la disminución del dolor El dolor comienza a disminuir después de administrar líquidos y analgésicos i.v. Los analgésicos sedan al niño y permiten que duerma durante más tiempo Se describe que el dolor «disminuye lentamente» El dolor sigue siendo agudo y pulsátil	II	Fase postinfarto/postinflamatoria 4-5 días ↓ hemoglobina ↑ leucocitos (leucocitosis) ↑ reactantes de fase aguda - proteína C-reactiva ↑ reticulocitos, ↑ LDH, ↑ CPK ↑ % ERI densos ↑ ADE, ↑ ADH S/S: fiebre, dolor continuo intenso, tumefacción, dolor a la palpación, rigidez articular, derrame articular Fase de resolución/curación/recuperación/poscrítica ↑ capacidad de deformación de los ERI La hemoglobina vuelve a la concentración previa a la crisis Los reticulocitos vuelven a los valores previos a la crisis ↓ % de ERI densos ↓ ADE, ↓ ADH ↓ CFI Precursors de recurrencia que aparecen en la fase III: ↑ plaquetas, ↑ reactantes de fase aguda (fibrinógeno, α_1 -glucoproteína ácida, osmocomoide), ↑ viscosidad, ↑ VSG ↑ reticulocitos que expresan ↑ complejo de integrina $\alpha_4\beta_1$ ICAM-1

ADE, amplitud de la distribución de los eritrocitos; ADH, amplitud de la distribución de la hemoglobina; CFI, células con falciformación irreversible; CPK, creatinina fosfocinasa; ERI, eritrocito; EVO, episodio vasooclusivo; ICAM, molécula de adhesión intracelular; LDH, lactato deshidrogenasa; S/S, síntomas y signos; VSG, velocidad de sedimentación globular.

Adaptada de Jacob E: The pain experience of patients with sickle cell anemia, *Pain Manage Nurs* 2(3):74-83, 2001; con datos de Ballas SK, Smith ED: Red blood cell changes during the evolution of the sickle cell painful crisis, *Blood* 79:2154-2163, 1992, y Beyer JE, Simmons L, Woods GM, Woods PM: A chronology of pain and comfort in children with sickle cell disease, *Arch Pediatr Adolesc Med* 153:913-920, 1999.

contribuir a la mayor frecuencia o duración del dolor. En los niños con dolor crónico se deberían descartar otros motivos asociados a episodios de dolor vasooclusivo, entre otros la presencia de necrosis avascular, úlceras en las piernas y fracturas por compresión de los cuerpos vertebrales. Es precisa una anamnesis detallada para diferenciar el dolor crónico, que a menudo no se alivia con opioides, de los episodios de dolor vasooclusivo agudo prolongado y recurrente.

Es preciso distinguir el dolor esquelético (infarto óseo o medular) asociado a fiebre de la **osteomielitis** o no. Tanto el género *Salmonella* como *S. aureus* son causa de osteomielitis en los niños con drepanocitosis, en los que la osteomielitis suele afectar a la diáfisis de los huesos largos (en contraste con los niños que no tienen drepanocitosis en los que la osteomielitis afecta a la metáfisis ósea). A menudo resulta difícil diferenciar la **osteonecrosis**

de las crisis vasooclusivas y la osteomielitis. Los síntomas y signos clínicos pueden ser compatibles con osteonecrosis y con crisis vasooclusivas, porque en ambos trastornos puede haber febrícula y dolor, tumefacción del área afectada, leucocitosis y aumento de la concentración de proteína C-reactiva. Los hemocultivos positivos son útiles. La RM puede ser útil para localizar un área para obtener líquido para cultivo. La RM se considera sugestiva de osteomielitis cuando aparece líquido localizado en la medular, secuestros y defectos corticales. En último término, la aspiración con o sin biopsia y cultivo permitirá diferenciar estos dos procesos (v. cap. 704).

Necrosis avascular

La necrosis avascular (NAV) es más frecuente en los niños con drepanocitosis que en la población general y es origen de dolor agudo y crónico. Se

suele afectar la cabeza femoral. Por desgracia, la NAV de la cadera puede ser origen de cojeras y de discrepancias en la longitud de las piernas. Otras zonas afectadas son la cabeza del húmero y la mandíbula. Los factores de riesgo de la NAV incluyen la enfermedad HbSS con rasgo de talasemia α , los frecuentes episodios vasooclusivos y el aumento del hematocrito (en pacientes con drepanocitosis). No se ha determinado el tratamiento óptimo de la NAV y el tratamiento individualizado obliga a consultar con el especialista específico de cada enfermedad, el cirujano ortopeda, el fisioterapeuta, el hematólogo y el médico de atención primaria. En el tratamiento inicial se puede incluir la derivación a un cirujano ortopeda infantil y un fisioterapeuta para valorar estrategias que aumenten la potencia y reduzcan la carga de peso durante las actividades de la vida diaria, que pueden agravar el dolor asociado a la NAV. A menudo se utilizan opioides, pero en general se pueden reducir tras controlar el dolor agudo. No se ha demostrado que las transfusiones de sangre regulares sean eficaces para aliviar el dolor agudo y crónico causado por la NAV.

Priapismo

El priapismo se define como la erección peniana involuntaria y afecta a varones de todos los genotipos, aunque afecta con mayor frecuencia a los varones con anemia drepanocítica. La media de edad en el momento del primer episodio es 15 años, aunque se han descrito casos en niños de solo 3 años. La probabilidad actuarial de que un paciente sufra priapismo es, aproximadamente, del 90% a los 20 años.

Se describen dos patrones de priapismo: *prolongado*, que dura más de 2 horas, y *recidivante*, con episodios breves que se resuelven de forma espontánea, pero pueden aparecer agrupados y ser anuncio de un episodio prolongado. Estos dos tipos se pueden producir desde la infancia precoz hasta la edad adulta. La mayoría de los episodios ocurren entre las 3 y las 9 de la mañana. El priapismo que se encuentra en la drepanocitosis refleja un estado de bajo flujo causado por estasis venosa en relación con la formación de drepanocitos en los cuerpos cavernosos. Los episodios prolongados y repetidos de priapismo se asocian a disfunción eréctil (impotencia).

El tratamiento óptimo del priapismo es desconocido. Suelen emplearse medidas de sostén, como duchas calientes, ejercicio aeróbico de corta duración o medicación analgésica, que suelen administrarse por el paciente de forma domiciliaria. Un episodio prolongado durante más de 4 horas debería tratarse con aspiración de la sangre del cuerpo cavernoso, seguido de la irrigación con adrenalina diluida, para producir una *detumescencia* inmediata y mantenida. Este procedimiento es llevado a cabo por un urólogo tras consulta al hematólogo. Se ha propuesto la transfusión sanguínea simple con exanguinotransfusión para el tratamiento agudo del priapismo, aunque las evidencias favorables a esta estrategia como tratamiento inicial son limitadas. Cuando el paciente no se beneficia del tratamiento quirúrgico, se debe plantear tratarlo con transfusiones. Sin embargo, es posible que no se logre la detumescencia hasta 24 horas después de la transfusión (mucho más que con la aspiración urológica) y la transfusión por priapismo se ha asociado a episodios neurológicos agudos. La consulta con un hematólogo y un urólogo ayudará a identificar los tratamientos para prevenir las recurrencias.

Complicaciones neurológicas

Las complicaciones neurológicas asociadas con la drepanocitosis son variadas y complejas, desde un accidente cerebrovascular isquémico **agudo** con deficiencias neurológicas focales hasta alteraciones **silentes** clínicamente, que solo se reconocen en las pruebas de imagen. Antes de la introducción de la ecografía Doppler transcraneal para la valoración del riesgo de accidente cerebrovascular en niños con drepanocitosis, aproximadamente el 11 y el 20% de estos sufrieron accidentes cerebrovasculares manifiestos o silentes, respectivamente, antes de los 18 años. Un *accidente cerebrovascular manifiesto* se define, desde un punto de vista funcional, como un déficit neurológico focal que dura más de 24 horas y/o una alteración en las pruebas de neuroimagen que indican un infarto cerebral en la RM cerebral potenciada en T2 indicativa de infarto cerebral y que se corresponde con el déficit neurológico focal ([figs. 489.2 y 489.3](#)). Un *infarto cerebral silente* se define como la ausencia de déficit neurológico focal durante más de 24 horas en presencia de una lesión en la RM potenciada en T2. Los niños con otros tipos de enfermedad drepanocítica, como HbSC o la HbS β^+ -talasemia, desarrollan también infartos cerebrales silentes o manifiestos, pero la frecuencia es menor que la descrita en niños con HbSS o HbS β^0 -talasemia. Otras complicaciones neurológicas son los accidentes isquémicos transitorios, las cefaleas (que pueden relacionarse con la gravedad de la anemia drepanocítica o no), las convulsiones, la trombosis venosa cerebral y el **síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible** (SLPR). Puede haber malformaciones de Chiari I en los niños mayores con drepanocitosis. El **síndrome de embolia grasa** es una complicación rápidamente progresiva y potencialmente mortal en la que hay dolor, dificultad respiratoria, cambios del estado mental e insuficiencia

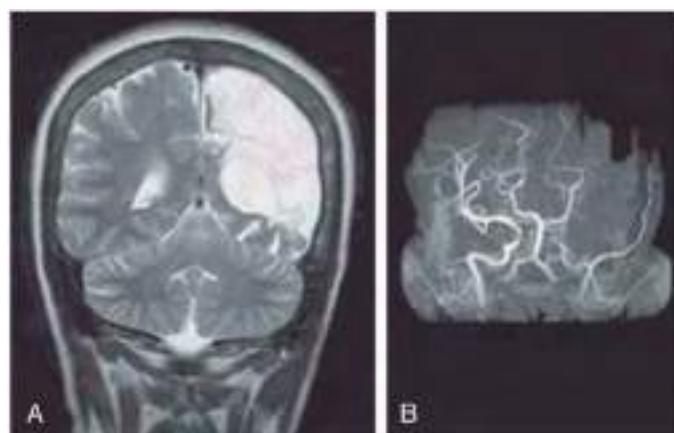


Fig. 489.2 RM potenciada en T2 y angiografía por resonancia magnética (ARM) cerebral. **A**, En la RM potenciada en T2 se observa un infarto distal de los territorios de la arteria cerebral anterior izquierda y de la arteria cerebral media. **B**, En la ARM se observa la oclusión del sifón de la arteria carótida interna izquierda distal a la salida de la arteria oftálmica.

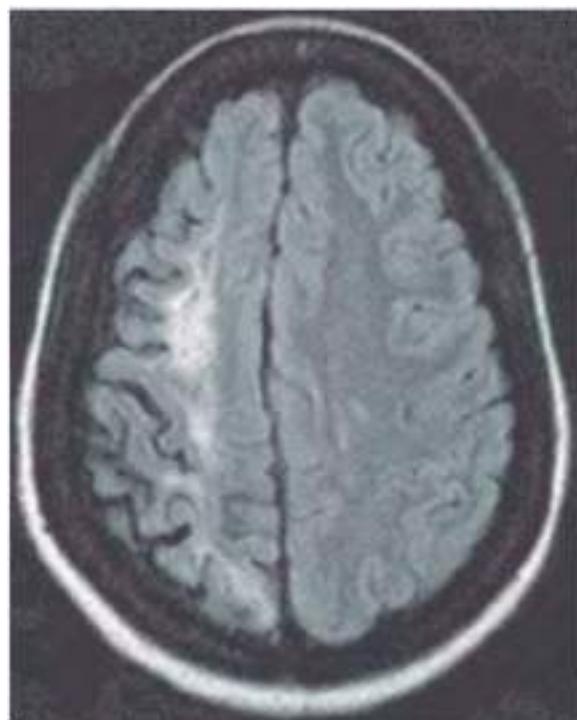


Fig. 489.3 La RM de inversión-recuperación con atenuación de fluido del cerebro muestra un infarto cerebral en el hemisferio derecho de un niño con anemia drepanocítica. (De Switzer JA, Hess DC, Nichols F, et al: Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. Lancet Neurol 5:501-512, 2006.)

multiorgánica. Cuando este síndrome se identifica precozmente, la exanguinotransfusión ha mejorado la supervivencia de los pacientes en pequeñas series de casos.

En los pacientes que sufren un déficit neurológico focal agudo se recomienda realizar rápidamente una valoración por parte del neropediatra y también por un hematólogo infantil. Además, se debe administrar oxígeno para mantener una saturación de oxígeno (SO_2) > 96% y realizar una transfusión sanguínea simple en la primera hora tras la presentación, con el fin de aumentar la Hb a un máximo de 10 g/dl. Es importante realizar una transfusión de sangre simple de forma puntual porque es la estrategia más eficaz para incrementar de forma espectacular el contenido de oxígeno de la sangre cuando la SO_2 supera el 96%. Sin embargo, si se supera mucho este umbral de Hb postransfusional se puede limitar el aporte de oxígeno al cerebro por la hiperviscosidad sanguínea asociada al aumento significativo de las concentraciones de Hb por encima de las basales. Con posterioridad se

debe valorar realizar con rapidez una exanguinotransfusión, ya sea manual o mediante eritrocitoaféresis automatizada, para reducir el porcentaje de HbS a menos del 50% o, idealmente, a menos del 30%. La exanguinotransfusión en el momento del accidente cerebrovascular agudo se asocia a menor riesgo de un segundo accidente vascular en comparación con la transfusión simple. Se debe obtener una TC craneal lo más pronto posible para descartar una hemorragia cerebral. Cuando sea posible por cuestiones de disponibilidad, se debe realizar una RM cerebral con difusión para diferenciar un infarto isquémico de un SLPR. La venografía por RM también resulta útil por la posibilidad de que exista una **trombosis venosa cerebral**, que es una causa poco frecuente, aunque posible, de déficits neurológicos focales en niños con enfermedad drepanocítica. La angiorresonancia puede identificar una vasculopatía cerebral, si bien estas imágenes no son esenciales en el tratamiento inicial de un niño con drepanocitosis que consulta por un déficit neurológico focal.

La presentación clínica del SLPR o de la trombosis venosa central puede ser similar a la de un accidente cerebrovascular y exige un tratamiento diferente. El diagnóstico de SLPR o de trombosis venosa se seguirá de un tratamiento distinto al del accidente cerebrovascular. En los pacientes con anemia drepanocítica no se ha definido el tratamiento ideal del SLPR o de la trombosis venosa, que precisa el tratamiento por parte de un neuropediatra y un hematólogo infantil. El método principal para la **prevención** del accidente cerebrovascular manifiesto recurrente consiste en la administración de transfusiones sanguíneas dirigidas a mantener la concentración máxima de HbS en valores <30%. A pesar de las transfusiones sanguíneas regulares, aproximadamente el 20% de los pacientes sufre un segundo accidente cerebrovascular y el 30% de los pacientes de este grupo sufre un tercero.

Ecografía Doppler transcraneal

La prevención primaria de los accidentes cerebrovasculares francos puede efectuarse mediante la valoración con ecografía Doppler transcraneal (DTC) de cribado de la velocidad sanguínea en la porción terminal de la carótida interna y en la porción proximal de la arteria cerebral media. Los niños con anemia drepanocítica con una velocidad del flujo sanguíneo **máxima media promediada en el tiempo** (MMPT) elevada ≥ 200 cm/s poseen un riesgo superior de sufrir un accidente cerebrovascular. Un valor MMPT <200 cm/s, pero ≥ 180 cm/s representa un valor umbral condicional. Se aconseja repetir la medición mediante DTC en unos pocos meses debido al alto índice de conversiones a velocidades sanguíneas >200 cm/s en este grupo de pacientes. Sin embargo, un único valor ≥ 220 cm/s es preocupante y no es necesario repetirlo antes de recomendar una intervención.

Existen dos métodos diferentes para medir la velocidad mediante DTC, uno de los cuales es una técnica de imagen. La técnica *no basada en la imagen* fue el método empleado por el ensayo sobre prevención del accidente cerebrovascular patrocinado por los National Institutes of Health, pero la mayor parte de los radiólogos pediátricos utilizan la técnica de *imagen* en la práctica.

Si se comparan entre sí, la técnica de imagen proporciona valores que son el 10-15% inferiores a los de la técnica no basada en la imagen. La técnica de imagen emplea la *media promediada en el tiempo de la velocidad máxima* (MPTVM). Se cree que esta medida es equivalente al cálculo mediante técnicas no basadas en la imagen de la velocidad MMPT. En los centros que utilizan el método de imagen para valorar la velocidad DTC resulta apropiado realizar un ajuste a la baja para el umbral de transfusión. No se ha establecido la magnitud del umbral para la transfusión de la técnica de imagen, pero parece razonable un umbral de transfusión de una MPTVM de 185 cm/s y un umbral condicional de MPTVM de 165 cm/s. Como alternativa, algunos expertos recomiendan utilizar los mismos umbrales independientemente de la técnica.

Los niños con valores de DTC por encima de unos umbrales definidos deberían empezar a recibir transfusiones crónicas de sangre para conseguir mantener unas concentraciones de HbS inferiores al 30% y reducir de este modo el riesgo de sufrir el primer accidente cerebrovascular. Esta estrategia se tradujo en una reducción del 85% de la frecuencia de accidentes cerebrovasculares francos. Cuando se inicia el tratamiento con transfusiones de sangre, un grupo de pacientes con riesgo bajo de aparición de valores elevados en la DTC, como los que no tienen vasculopatía cerebral en la RM, puede pasar de las transfusiones crónicas al tratamiento a largo plazo con hidroxiurea. El riesgo de accidente cerebrovascular agudo disminuye cuando el uso de hidroxiurea y las transfusiones crónicas se superponen hasta que se consigue una respuesta terapéutica sólida a la hidroxiurea.

Complicaciones pulmonares

La patología pulmonar en los niños con drepanocitosis es la segunda causa más frecuente de hospitalización y se asocia a una mortalidad significativa. El **síndrome torácico agudo** (STA) es una complicación pulmonar con riesgo vital de la anemia drepanocítica, que se define como la aparición de una nueva radiodensidad en la radiografía de tórax más dos de los siguientes datos: fiebre, dificultad respiratoria, hipoxia, tos y dolor torácico (fig. 489.4). En todos los niños muy pequeños con fiebre, incluso aunque no existan síntomas respiratorios, se debe realizar una radiografía de tórax para diagnosticar el STA en evolución, ya que la exploración física por sí sola es insuficiente para identificar a los pacientes con nuevas radiodensidades en la radiografía; además, la detección precoz del síndrome torácico agudo modificará el tratamiento clínico. Los hallazgos radiográficos en el STA son variables, pero entre estos se pueden encontrar la afectación de un único lóbulo (sobre todo, el lóbulo inferior izquierdo) o de múltiples lóbulos (con mayor frecuencia, ambos lóbulos inferiores) y derrames pleurales (unilaterales o bilaterales). El STA puede evolucionar con rapidez de un sencillo infiltrado a infiltrados extensos con derrame pleural. Por ello, es preciso una pulsioximetría continuada y exploraciones clínicas frecuentes, y repetir la radiografía de tórax si aparece hipoxia progresiva, disnea, taquipnea u otros signos de dificultad respiratoria.

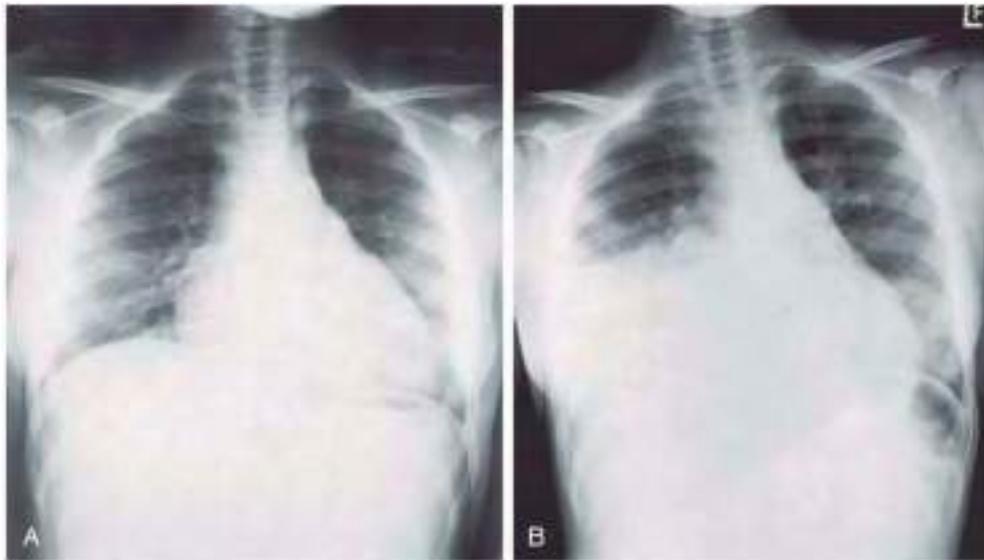


Fig. 489.4 Probable infarto pulmonar en un paciente de 15 años con HbSS. **A**, En la radiografía anteroposterior se observa consolidación y un pequeño derrame pleural posterior en el lóbulo inferior derecho. **B**, En la radiografía obtenida menos de 24 h más tarde se observa consolidación y derrame masivo en los lóbulos inferior y medio derechos. Los cultivos fueron negativos. El diagnóstico de «probable infarto pulmonar» se estableció por la clínica. (Por cortesía del Dr. Thomas L. Stovis, Children's Hospital of Michigan, Detroit, MI. En Kuhn JP, Stovis TL, Haller JO: Caffey's pediatric diagnostic imaging, vol 1, ed 10, Philadelphia, 2004, Mosby, p 1087.)

En la mayoría de los pacientes con STA no se objetiva una causa identificable única. La infección es la etiología más conocida, pero solo el 30% de los episodios de STA, aproximadamente, se acompañan de resultados positivos en el cultivo broncoalveolar o del esputo. Los patógenos bacterianos que se identifican con más frecuencia son *S. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y el género *Chlamydia*. La patología que precede con mayor frecuencia al STA es un episodio doloroso que requiere ser tratado con opiáceos. Se ha relacionado el STA con la **embolia grasa** originada en un infarto medular y puede resultar mortal si se liberan grandes cantidades de grasa hacia los pulmones. Puede ser difícil diagnosticar la embolia grasa, aunque se debería plantear en todos los pacientes con una anemia drepanocítica que consultan por dificultad respiratoria de rápida aparición y alteraciones del estado mental. Puede aparecer un exantema petequial, pero es difícil detectarlo salvo que se busque de forma cuidadosa.

Dado que las causas del STA son variadas, el tratamiento recomendado es multimodal (tabla 489.4). El tipo de opioide se asocia a un aumento del riesgo de STA, en parte por sedación e hipovenilación, y es más probable que el STA se asocie a morfina que al clorhidrato de nalbufina. Sin embargo, en ningún caso se debería limitar el uso de opioides para prevenir el STA, sino que se deben adoptar otras medidas para prevenir su aparición. En los pacientes con dolor torácico, el uso regular de un **espirómetro incentivo** realizando 10-12 respiraciones cada 2 horas permite reducir de forma significativa la frecuencia de episodios posteriores de STA. Dado el solapamiento clínico entre la neumonía y el STA, todos los episodios se deberían tratar de forma inmediata con antimicrobianos, incluido, al menos, un macrólido y una cefalosporina de tercera generación. El diagnóstico previo de asma o sibilancias con los STA debería obligar a realizar el tratamiento habitual de una exacerbación asmática con broncodilatadores. El diagnóstico de STA no impide la administración del tratamiento recomendado en un paciente con exacerbación del asma. Se debería administrar oxígeno a los pacientes que tengan una hipoxia demostrada. Las transfusiones de sangre tanto simple como exanguinotransfusión parcial (manual o automatizada) son la única forma de abortar un episodio de STA rápidamente progresivo. La decisión de cuándo administrar la sangre y si se debe emplear una transfusión simple o una exanguinotransfusión está menos clara. En general se administran transfusiones de sangre cuando aparece, al menos, una de las siguientes características clínicas: disminución de la SpO_2 , aumento del esfuerzo respiratorio, cambio rápido del esfuerzo respiratorio, asociado o no a un deterioro de la radiografía de tórax, caída de la Hb de 2 g/dl por

debajo de la basal del paciente, o antecedentes de un STA grave que obligara al ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

El diagnóstico de **hipertensión pulmonar** se ha identificado como un factor de riesgo importante de mortalidad en adultos con anemia drepanocítica. La evolución natural de la hipertensión pulmonar en los niños con anemia drepanocítica es desconocida. No se han establecido las estrategias diagnósticas para el cribado de los pacientes en riesgo (los resultados del ecocardiograma no se confirman con los datos del cateterismo del corazón derecho, que muestra un aumento de las presiones de la arteria pulmonar) y la mejor metodología diagnóstica determina un riesgo de lesión significativo. Los intentos de identificar intervenciones terapéuticas dirigidas para modificar la evolución natural de la hipertensión pulmonar en el adulto no han tenido buenos resultados.

Nefropatía y enuresis

La nefropatía en los pacientes con drepanocitosis es un factor de comorbilidad importante que puede conducir a una muerte prematura. Se han identificado siete nefropatías asociadas a la anemia drepanocítica: hematuria macroscópica, necrosis papilar, síndrome nefrótico, infarto renal, hipostenuria, pielonefritis y carcinoma medular renal. La presentación de estas entidades es variable y pueden incluir la hematuria, la proteinuria, la insuficiencia renal, los defectos de concentración y la hipertensión.

La presencia habitual de **enuresis nocturna** en niños con drepanocitosis no está bien definida, pero representa un problema para los niños afectados y sus padres. La prevalencia global de enuresis fue el 33% en el Cooperative Study of Sickle Cell Disease en el que la máxima prevalencia (42%) se encontró entre los 6 y los 8 años. Además, la enuresis puede seguir apareciendo, aproximadamente, en el 9% de los adolescentes mayores. Se debería evaluar de forma sistemática a los pacientes con drepanocitosis y enuresis nocturna para determinar la presencia de infecciones urinarias de repetición, evaluar la función renal y posiblemente diagnosticar síndrome de apnea obstructiva del sueño. Por desgracia, en la mayor parte de los niños con enuresis nocturna no se encuentra ninguna etiología y las intervenciones terapéuticas dirigidas han obtenido un éxito limitado. Sin embargo, se debe valorar la derivación a un urólogo pediátrico.

Complicaciones psicológicas y cognitivas

El mantenimiento de una buena salud debe incluir la asistencia social y psicológica. La evaluación continua de la unidad familiar y la identificación de los recursos disponibles para hacer frente a la enfermedad crónica son críticos para lograr un manejo eficaz. Los niños y adolescentes con drepanocitosis tienen menor calidad de vida, según reflejan las medidas estandarizadas, que sus hermanos y que otros niños con enfermedades crónicas. Además, los niños con drepanocitosis están expuestos a un riesgo elevado de sufrir fracaso escolar y de no finalizar la enseñanza secundaria (aproximadamente, el 20%), posiblemente porque, entre otras razones, alrededor de una tercera parte de ellos han sufrido infartos cerebrales, ya sean silentes o accidentes cerebrovasculares manifiestos. Los niños con infartos cerebrales precisan valoraciones cognitivas y del rendimiento escolar con el fin de dirigir los recursos educativos hacia el logro del éxito académico. La participación en grupos de apoyo y actividades de grupo, como los campamentos para niños con anemia drepanocítica, pueden ser beneficiosos para mejorar la autoestima y establecer relaciones con niños en su misma situación.

Otras complicaciones

Además de las disfunciones orgánicas ya descritas, los pacientes con drepanocitosis pueden sufrir otras complicaciones graves. Entre estas se encuentran, entre otras, la retinopatía falciforme, el retraso en el inicio de la pubertad y las úlceras en las piernas. El tratamiento óptimo de cada una de estas entidades no ha sido establecido, por lo que el tratamiento individualizado requiere la consulta con el hematólogo y el médico de atención primaria.

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

Hidroxiurea

Se ha demostrado que la hidroxiurea, un fármaco mielosupresor, consigue reducir la frecuencia de episodios de dolor agudo de forma eficaz. En adultos con anemia drepanocítica, la hidroxiurea reduce la frecuencia de hospitalización por episodios dolorosos en el 50% y la frecuencia de STA y transfusión de sangre casi en el 50%. Además, los adultos que toman hidroxiurea presentan ingresos hospitalarios de menor duración y necesitan menos analgesia durante estos. En los niños con anemia drepanocítica, un ensayo de viabilidad sobre la seguridad demostró que la hidroxiurea era segura y bien tolerada en niños menores de 5 años. En este estudio no se demostraron efectos secundarios; las principales toxicidades derivaron de la mielosupresión, que se revirtió al suspender el fármaco. Además,

Tabla 489.4 Estrategias terapéuticas globales en el síndrome torácico agudo

PREVENCIÓN

Espirometría incentiva y deambulación periódica en los pacientes hospitalizados por dolor drepanocítico, cirugía o episodios febriles
Vigilancia expectante en todo niño o adulto con drepanocitosis hospitalizado (monitorización de la pulsioximetría y evaluaciones respiratorias frecuentes)
Uso juicioso de los líquidos intravenosos
Educación intensiva y cuidados óptimos en los pacientes con anemia drepanocítica y asma

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y MONITORIZACIÓN DE LABORATORIO

Hemocultivos en pacientes febriles
Muestras nasofaríngeas para cultivos de virus (virus respiratorio sincitial, gripe), dependiendo de la situación clínica
Hemograma completo diario y bioquímica adecuada
Pulsioximetría continua
Radiografías de tórax en la enfermedad persistente o progresiva

TRATAMIENTO

Transfusión sanguínea (simple o exanguinotransfusión), dependiendo de las manifestaciones clínicas; valorar mantener concentrado de hemáties disponible por pruebas cruzadas
Administración de O_2 suplementario para descensos en la pulsioximetría del 4% respecto a la situación basal, o valores <90%
Antibioterapia empírica (cefalosporina de tercera generación y macrólido)
Terapia respiratoria continua (espirometría incentiva y fisioterapia respiratoria, según sea necesario)
Broncodilatadores y corticoides para pacientes con asma
Analgesia y fluidoterapia adecuadas

los lactantes tratados con hidroxiurea presentaron menos episodios de dolor, dactilitis y STA; tuvieron que ser ingresados con menos frecuencia, y necesitaron transfusiones de sangre con menos frecuencia. A pesar de tomar un mielosupresor, los lactantes que recibieron hidroxiurea no sufrieron una incidencia aumentada de bacteriemia o infección grave. *Las recomendaciones actuales indican que se debe ofrecer la hidroxiurea a todos los niños con anemia drepanocítica a partir de los 9 meses.*

La hidroxiurea puede estar indicada para otras complicaciones secundarias a la drepanocitosis, sobre todo en los pacientes que no toleran otros tratamientos. En los pacientes que no pueden recibir transfusiones continuadas de sangre para prevenir los accidentes cerebrovasculares de repetición o no las toleran, la hidroxiurea puede ser una alternativa razonable. El ensayo que trataba de valorar la eficacia de la hidroxiurea como alternativa a las transfusiones en la prevención de un segundo accidente cerebrovascular se terminó de forma prematura porque los responsables de seguridad y monitorización encontraron un aumento de la frecuencia de accidentes cerebrovasculares en el brazo tratado con hidroxiurea en comparación con el brazo de transfusión (0 frente a 7 [10%]). La hidroxiurea sola es inferior a la transfusión para la prevención secundaria del accidente cerebrovascular en los pacientes que no tienen contraindicaciones para las transfusiones mantenidas.

No se ha establecido todavía la toxicidad a largo plazo de la administración de hidroxiurea en niños muy pequeños. Sin embargo, todas las evidencias existentes hasta el momento indican que los beneficios superan con mucho a los riesgos. Por estos motivos, los niños muy pequeños que inicien el tratamiento con hidroxiurea deben tener padres bien informados y deben ser atendidos por hematólogos infantiles o, al menos, recibir un tratamiento simultáneo por médicos expertos en fármacos inmunosupresores. La dosis de inicio habitual de la hidroxiurea es 15-20 mg/kg en una dosis diaria y se aumenta cada 8 semanas en 5 mg/kg si no aparecen toxicidades, hasta alcanzar un máximo de 35 mg/kg/dosis. El estudio sobre hidroxiurea en lactantes demostró que es posible empezar este tratamiento en niños pequeños con una dosis de 20 mg/kg/día sin mayor toxicidad y con seguridad. Conseguir el efecto terapéutico de la hidroxiurea puede necesitar varios meses y por este motivo no es óptimo empezar la administración de hidroxiurea para conseguir el alivio sintomático a corto plazo. Nosotros preferimos hablar de este tema a los padres durante el primer año de vida, preferiblemente hacia los 9 meses; aportarles bibliografía que describa las ventajas y los inconvenientes del inicio de la administración de hidroxiurea en niños con síntomas graves de drepanocitosis, y educar a los padres sobre el inicio de la hidroxiurea en niños asintomáticos como tratamiento preventivo del dolor repetido y los episodios de STA. Otros efectos de la hidroxiurea que pueden ser variables incluyen un aumento de la concentración de Hb total y menor velocidad de DTC.

La FDA ha aprobado la L-glutamina oral, como complemento a la hidroxiurea, en los pacientes de 5 años o mayores. Se ha visto que este fármaco reduce los ingresos hospitalarios y las crisis drepanocíticas.

Trasplante de células precursoras hematopoyéticas

La única curación de la anemia drepanocítica es el trasplante de células precursoras hematopoyéticas de un hermano o un donante no emparentado con antígenos leucocitarios humanos (HLA) compatibles. Se están realizando ensayos clínicos para determinar si la terapia génica y la terapia de edición génica son métodos seguros y eficaces para conseguir la curación a largo plazo de los pacientes con anemia drepanocítica. Las indicaciones más frecuentes para el trasplante son el STA de repetición, los accidentes cerebrovasculares y la DTC anormal. El trasplante de células madre de donante emparentado se asocia a un riesgo menor de enfermedad de injerto contra huésped que cuando se usa un donante no relacionado. Los estudios sugieren que los niños pequeños pueden tener menores valores de morbilidad y mortalidad. Sin embargo, son pocos los niños con donantes familiares adecuados. El trasplante de células madre de un donante no emparentado, pero compatible, sigue siendo un objetivo de la investigación clínica. La decisión de plantearse un trasplante no emparentado debería pasar por una consulta y asesoramiento por parte de médicos expertos en el trasplante en la anemia drepanocítica.

No se realiza rutinariamente un trasplante de células precursoras en niños con drepanocitosis que tienen un hermano genéticamente idéntico y pocas complicaciones. El uso de hidroxiurea ha reducido de forma espectacular la carga de enfermedad para los pacientes y las familias con una frecuencia muy inferior de ingresos hospitalarios por dolor o episodios de STA y menor necesidad de transfusiones de sangre. Además, los avances en el campo del trasplante de células madre están siendo tan rápidos que se están realizando estudios de donantes distintos a los hermanos, incluyendo trasplantes haploidenticos, y estudios de terapia génica. Las complicaciones relacionadas con

el trasplante causadas por los regímenes de acondicionamiento se pueden reducir con el uso de trasplante alógénico de donante emparentado HLA idéntico, no mieloablativo, de intensidad reducida.

Transfusiones de eritrocitos

Las transfusiones de ERI se emplean con frecuencia tanto para tratar las complicaciones agudas como para prevenir las complicaciones agudas o recurrentes. Habitualmente se utilizan las transfusiones a corto plazo para prevenir la progresión de las complicaciones agudas, como el STA, la crisis aplásica, el secuestro esplénico y el accidente cerebrovascular agudo, así como para prevenir un STA asociado a la cirugía. No se recomiendan las transfusiones de ERI en los episodios dolorosos agudos no complicados. Se deben seleccionar con prudencia los volúmenes de ERI para evitar los valores elevados de Hb después de la transfusión y la hiperviscosidad. El tratamiento transfusional a largo plazo o crónico se utiliza para prevenir el primer accidente cerebrovascular en pacientes con alteraciones en la DTC o en la RM (accidente cerebrovascular silente), el accidente cerebrovascular recurrente y el STA recurrente. Los pacientes con drepanocitosis tienen un riesgo aumentado de desarrollar *aloanticuerpos* contra los antígenos de superficie de los ERI menos frecuentes después de recibir incluso una transfusión única. Además de realizar las pruebas cruzadas convencionales para los principales antígenos de los grupos sanguíneos (A, B, O, RhD), se deberían realizar *pruebas cruzadas más amplias* para identificar las unidades de donante compatibles para los antígenos C, E y Kell. Algunos centros han comenzado a realizar el fenotípido o el genotípido completo de los antígenos de los ERI en los pacientes que reciben transfusiones de sangre crónicas para disponer en estos pacientes de las unidades de eritrocitos con menos probabilidad de producir aloinmunización.

Se emplean tres métodos para la **transfusión de sangre** como tratamiento de las complicaciones agudas y crónicas asociadas a la drepanocitosis: eritrocitoaféresis automatizada, exanguinotransfusión parcial manual (lebotomía de una cantidad determinada de la sangre del paciente seguida de una administración rápida de concentrados de ERI de donante) y transfusión simple. La decisión del método que debe utilizarse depende de la concentración de Hb antes de la transfusión, la indicación clínica, la aloinmunización contra los ERI y la sobrecarga de hierro por las transfusiones. El método preferido para los pacientes que necesitan transfusiones de sangre crónicas es la *eritrocitoaféresis automatizada* porque el equilibrio neto de hierro tras el procedimiento es mínimo y el segundo es la exanguinotransfusión parcial manual. Sin embargo, este método requiere experiencia técnica, equipos especiales y un buen acceso venoso en el paciente. La *exanguinotransfusión manual* es más accesible. Sin embargo, ambos métodos pueden exponer al paciente a más unidades de eritrocitos y a la posible aloinmunización. El tratamiento con *transfusiones simples* puede reducir la exposición a sangre de donante, aunque puede asociarse a mayor carga neta de hierro que la eritrocitoaféresis y la exanguinotransfusión.

La **preparación para la cirugía** de los niños con drepanocitosis exige un esfuerzo coordinado entre el hematólogo, el cirujano, el anestesiólogo y el profesional de atención primaria. Históricamente, el STA se asocia a la anestesia general en los pacientes con drepanocitosis. Se recomiendan las transfusiones de sangre antes de la cirugía en los niños con drepanocitosis para aumentar la concentración de Hb preoperatoria a no más de 10 g/dl, a fin de evitar la aparición de un STA. Debido a las mejoras en los cuidados perioperativos generales y al uso de tratamientos a largo plazo, como la hidroxiurea y las transfusiones crónicas, la decisión de trasfundir antes de la anestesia general se debe tomar junto con el equipo médico que trate la drepanocitosis del paciente. Cuando se está preparando a un niño con drepanocitosis para una intervención con una transfusión de sangre simple, se debe tener cuidado de no incrementar la concentración de Hb por encima de 10 g/dl por el riesgo de síndrome de hiperviscosidad. En los niños con formas más leves de drepanocitosis, como la enfermedad por HbSC o la HbS talasemia β, se debe adoptar una decisión individualizada sobre la indicación de exanguinotransfusión dado que la transfusión simple puede incrementar la hemoglobina hasta una concentración inaceptable.

Sobrecarga de hierro

El principal efecto tóxico de los tratamientos de transfusión de sangre se relaciona con los depósitos excesivos de hierro o la sobrecarga de hierro, que pueden ser causa de lesiones orgánicas y muerte prematura. Se desarrollan depósitos excesivos de hierro tras la transfusión de 100 ml/kg de eritrocitos o unas 10 transfusiones. Es difícil valorar la sobrecarga de hierro en niños que reciben transfusiones de sangre de forma regular. El método más utilizado y menos invasivo para estimar el hierro corporal total son las concentraciones de **ferritina** sérica. Las determinaciones de ferritina tienen limitaciones significativas en su capacidad de estimar los depósitos de hierro por varios motivos, entre otros la elevación durante la inflamación aguda y la

mala correlación con el exceso de hierro en órganos específicos tras 2 años de tratamiento con transfusiones de sangre regulares. La RM hepática se ha convertido en el abordaje más eficaz para la evaluación de los depósitos de hierro. La estrategia radiológica resulta más precisa que la ferritina sérica para medir el contenido de hierro en el corazón y el hígado. Las secuencias de RM potenciada en T2* y potenciada en R2 y R2* se emplean para estimar las concentraciones de hierro en el corazón y el hígado. La técnica habitual para valorar la concentración de hierro era antes la biopsia hepática, que es un procedimiento invasivo que expone a los niños al riesgo de la anestesia general, el sangrado y el dolor. La biopsia por sí sola no permite estimar de forma correcta la cantidad total de hierro, dado que el depósito de hierro a nivel hepático no es homogéneo y es variable entre los órganos afectados; por tanto, la cantidad de hierro encontrada en el hígado no es equivalente a la existente en los tejidos cardíacos. La principal ventaja de la biopsia hepática es que es posible valorar histológicamente el parénquima además de estandarizar de forma adecuada la posible patología, sobre todo la cirrosis.

El principal **tratamiento** de la sobrecarga de hierro relacionada con las transfusiones de eritrocitos es el tratamiento quelante de tipo médico. En Estados Unidos hay tres quelantes aprobados para el tratamiento de la sobrecarga de hierro de origen transfusional. Se administra *deferoxamina* por vía subcutánea 5 de 7 noches/semana durante 10 horas cada noche. El *deferasirox* se toma diariamente por vía oral y la *deferiprona* se comercializa en comprimidos que se administran por vía oral cada 12 horas. La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el *deferasirox*, que es el quelante oral más reciente, en 2005 para su administración en pacientes de 2 años o más. Se dispone de una formulación de *deferasirox* en comprimidos que no requiere la mezcla antes de su administración oral. La *deferiprona* es un quelante oral más antiguo que se ha empleado mucho fuera de Estados Unidos durante muchos años y fue aprobado por la FDA en 2011, pero exige una monitorización semanal del HC por el riesgo de neutropenia durante todo el tratamiento. Los depósitos excesivos de hierro secundarios a las transfusiones en niños con anemia drepanocítica deberían ser tratados por un médico experto en tratamiento quelante por el riesgo de toxicidad significativa asociado a los quelantes existentes.

OTROS SÍNDROMES DREPANOCÍTICOS

Además de la HbSS, los síndromes drepanocíticos más frecuentes son la HbSC, la HbS β^0 -talasemia y la HbS β^+ -talasemia. Los otros síndromes (HbSD, HbSO^{Arab}, HbSPHHF, HbSE y otras variantes) son mucho menos frecuentes. La evolución clínica de los pacientes con HbS β^0 -talasemia es similar a la de los pacientes con HbSS. En los eritrocitos de los pacientes con HbSC, los cristales de HbC interactúan con el sistema de transporte de iones de la membrana, deshidratando los ERI e induciendo la falciformación. Los niños con enfermedad HbSC pueden experimentar los mismos síntomas y complicaciones que los afectados por la enfermedad HbSS grave, aunque la frecuencia es menor. Los niños con enfermedad HbSC presentan una incidencia elevada de retinopatía, hiperesplenismo crónico y secuestro esplénico agudo a lo largo de toda su vida. La evolución natural de los otros síndromes de células falciformes es variable y difícil de predecir, debido a la ausencia de evaluaciones sistemáticas.

No existe ningún modelo validado que pueda predecir el curso clínico de un paciente con drepanocitosis. El curso clínico de un paciente con HbSC puede ser más grave que el de un paciente con HbSS. El tratamiento de las disfunciones orgánicas terminales en los niños con síndromes de células falciformes debe seguir los mismos principios generales que los del tratamiento de los pacientes con anemia drepanocítica; sin embargo, cada caso requiere un abordaje individualizado y se debe contar con la asistencia del hematólogo infantil.

ORIENTACIÓN ANTICIPATORIA

Los niños con anemia drepanocítica deberían realizar un mantenimiento general de la salud, igual que todos los niños, prestando atención especial a la orientación específica de enfermedad y la educación sobre la prevención de las infecciones. Además del consejo sobre el cumplimiento del tratamiento con penicilina y el calendario vacunal, se debe indicar a pacientes, padres y cuidadores que soliciten asistencia médica inmediata por todas las enfermedades febriles agudas. Además, se ha visto que la detección precoz del secuestro esplénico agudo reduce la mortalidad. Por tanto, se debe educar a los padres, precozmente y de forma repetida, sobre la importancia de la administración diaria de penicilina y la palpación correcta del bazo.

Penicilina profiláctica

Los niños con anemia drepanocítica deberían recibir penicilina VK oral como profilaxis hasta que tengan, al menos, 5 años (125 mg cada 12 horas hasta los 3 años y luego 250 mg cada 12 horas). No existen recomendaciones

establecidas para la profilaxis con penicilina a partir de los 5 años y algunos clínicos mantienen la profilaxis con penicilina, mientras que otros recomiendan que se interrumpa. Se debería mantener la profilaxis con penicilina después de los 5 años en los niños con antecedentes de infecciones por neumococos dado el aumento del riesgo de infecciones de repetición. Una alternativa para los niños alérgicos a la penicilina es la eritromicina etilsuccinato.

Vacunaciones

Además de la profilaxis con penicilina, se recomienda de forma encarecida la vacunación infantil habitual y también la administración anual de la vacuna de la gripe. Los niños con drepanocitosis desarrollan una asplenia funcional y también deben ser vacunados para protegerlos de las infecciones por gérmenes encapsulados, como el neumococo y el meningococo. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos presentan sus directrices sobre vacunación en <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recom/index.html>.

Palpación del bazo

La esplenomegalia es una complicación frecuente de la drepanocitosis y el secuestro esplénico puede poner en riesgo la vida. Los padres y los principales cuidadores deberían aprender a palpar el bazo en la primera visita para determinar si este está aumentando de tamaño y luego reforzar la exploración en las siguientes visitas. Los padres deberían enseñar cómo palpan el bazo a los profesionales.

Ecografía Doppler transcraneal

La prevención primaria del accidente cerebrovascular con DTC ha reducido la prevalencia de accidente cerebrovascular franco en niños con anemia drepanocítica. Los niños con HbSS o HbS β^0 -talasemia deberían realizarse un cribado anual con DTC a partir de los 2 años. El DTC se debe realizar con el niño despierto y tranquilo, y en su estado habitual de salud. Las determinaciones del DTC pueden estar falsamente elevadas o disminuidas en los pacientes con una anemia aguda, sedación, fiebre o inmediatamente después de una transfusión de sangre. El cribado debería ser anual entre los 2 y los 16 años. Las determinaciones anormales se deben repetir a las 2-4 semanas para identificar a los pacientes con un riesgo aumentado de accidente cerebrovascular franco. Los valores condicionales se deberían repetir en 3 meses y los normales una vez al año. La realización sistemática de pruebas de neuroimagen con RM requiere la consulta con un hematólogo o neurólogo pediátrico con experiencia en drepanocitosis.

Hidroxiurea

Las recomendaciones que se presentan en el informe del grupo de expertos del NHLBI de 2014 incluyen ofrecer hidroxiurea a todos los niños con anemia drepanocítica a partir de los 9 meses independientemente de los síntomas clínicos. La monitorización de los niños tratados con hidroxiurea es muy laboriosa. La hidroxiurea es un fármaco quimioterápico y los pacientes que reciben este fármaco necesitan el mismo nivel de cuidados de enfermería y médicos que todos los niños oncológicos tratados con quimioterapia. Los padres deben ser educados sobre las consecuencias del tratamiento y, cuando están enfermos, los niños deberían ser evaluados rápidamente. La dosis inicial debe ser de, aproximadamente, 20 mg/kg/día. Se debe controlar el HC con recuento diferencial y reticulocitos en las primeras 4 semanas después de iniciar el tratamiento o de modificar la dosis para detectar toxicidad hematológica, y luego cada 8-12 semanas. El aumento de la dosis se debe basar en los parámetros clínicos y de laboratorio. Si es necesario, la dosis se debe aumentar en incrementos de 5 (mg/kg)/día hasta un máximo de 35 (mg/kg)/día.

Durante el tratamiento con hidroxiurea, el recuento absoluto de neutrófilos en estado de equilibrio debe ser de, aproximadamente, 2.000/ μ l o más, y el recuento plaquetario debe ser de 80.000/ μ l o superior. Los niños pequeños pueden tolerar menores valores del recuento absoluto de neutrófilos mientras reciben hidroxiurea. Si se produce neutropenia y trombocitopenia, puede ser necesario suspender temporalmente la hidroxiurea y administrar una dosis menor. La hidroxiurea es un fármaco de clase D durante el embarazo y las adolescentes deberían recibir asesoramiento sobre los métodos de prevención del embarazo cuando toman este fármaco. Para realizar una estrecha monitorización de los pacientes, tanto los padres como ellos mismos deben estar comprometidos y el médico debe ser diligente para identificar la toxicidad de forma precoz. Hay poca información sobre el efecto de la hidroxiurea sobre la fertilidad, aunque en varias descripciones de casos se ha visto que la hidroxiurea reduce el recuento de espermatozoides en los varones con drepanocitosis, lo que sugiere que este efecto puede ser reversible al suspender la hidroxiurea.

Tratamiento mediante transfusiones de eritrocitos

Cuando se inicia el tratamiento con transfusiones, los niños con drepanocitosis deberían realizarse pruebas para identificar la presencia de aloanticuerpos y fenotipar o genotipar los ERI, algo que se realiza para identificar la sangre más compatible. Cuando sea posible, las unidades de eritrocitos seleccionadas deben tener compatibilidad extendida a los antígenos C, E y K. Antes de iniciar el tratamiento, se deben determinar los objetivos de la transfusión en los episodios agudos, incluyendo el objetivo de concentración de Hb después de la transfusión, el porcentaje de HbS o ambos. En los niños que reciben tratamiento transfusional crónico se deben definir los objetivos de HbS antes de la transfusión; el objetivo más frecuente es $\leq 30\%$. Se deben definir los valores de Hb postransfusionales de manera que se evite la hiperviscosidad. Se debe informar a los niños, los padres y los cuidadores sobre los síntomas de las reacciones transfusionales hemolíticas tardías. Se deben realizar pruebas para detectar una reacción transfusional hemolítica tardía, después de consultar con un banco de sangre, en todos los niños con drepanocitosis que tengan antecedentes recientes de transfusión de eritrocitos y que consulten con dolor, orina oscura, empeoramiento de la ictericia escleral o síntomas de empeoramiento de la anemia. Los niños que cumplen los criterios para la transfusión crónica deberían ser evaluados anualmente para descartar infecciones transmitidas a través de las transfusiones, como la hepatitis B y C, y el VIH. Tras recibir transfusiones con 100 ml/kg de ERI, se debería empezar a realizar una valoración regular de la sobrecarga de hierro; en general se debe medir la ferritina sérica y se debe evaluar el hierro hepático y cardíaco cada 1-2 años. En los niños que necesitan tratamiento quelante, se debería realizar una audiometría anual y monitorizar periódicamente las pruebas de función hepática e hipofisaria por el depósito de hierro.

Cribado pulmonar y del asma

Las complicaciones pulmonares de la drepanocitosis son frecuentes y ponen en riesgo la vida. El asma es frecuente en los niños con drepanocitosis y la evaluación de los síntomas del asma y los factores de riesgo de esta enfermedad se debe realizar de forma sistemática, particularmente debido a sus elevadas morbilidad y mortalidad. A todos los niños se les debería realizar un cribado anual para valorar signos y síntomas de enfermedad de la vía aérea distal, como la tos nocturna o inducida por el ejercicio. En los niños con síntomas compatibles con enfermedad de la vía respiratoria distal, se debe valorar la consulta con un especialista en asma. Se deben conseguir registros de pulsioximetría durante las visitas rutinarias para identificar a los niños con una saturación diurna de oxígeno anormalmente baja. En los niños que roncan y tienen somnolencia diurna y síntomas asociados a un síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) se deben realizar estudios del sueño cuando sea necesario.

Retinopatía

Existe un tratamiento eficaz de la retinopatía asociada a la drepanocitosis. Aunque todos los pacientes tienen riesgo de presentar retinopatía, los que tienen SC tienen un riesgo muy elevado. A los pacientes se les debería realizar un cribado anual por un oftalmólogo para identificar los cambios vasculares que se pueden beneficiar del tratamiento con láser. Aunque pueden aparecer cambios más precoces, los niños con anemia falciforme deberían iniciar el cribado anual no más tarde de los 10 años.

Enfermedad renal

La nefropatía asociada a la drepanocitosis se inicia en la lactancia y es posible que no se manifieste clínicamente hasta la edad adulta. La insuficiencia renal crónica es frecuente en los adultos con drepanocitosis, con una morbilidad y una mortalidad elevadas. No se han adoptado protocolos para el cribado de los signos precoces de la nefropatía drepanocítica en niños por la falta de datos. Sin embargo, cuando se detecta elevación de la creatinina, microalbuminuria o macroalbuminuria, se debe consultar con un nefrólogo para determinar los pasos posteriores para una evaluación adicional y el posible tratamiento. La edad en la que se debe iniciar el cribado de la proteinuria no está definida, aunque algunos expertos recomiendan hacerlo de forma anual, al menos, desde los 10 años e incluso antes. Cuando se detecta proteinuria, se debería repetir el estudio nefrológico con una recogida de orina de primera hora de la mañana y, si persiste la elevación de las proteínas, se debe derivar al niño a un nefrólogo pediátrico. Los varones con anemia drepanocítica deberían recibir asesoramiento sobre el diagnóstico y tratamiento del priapismo. Dada la elevada frecuencia de enuresis después de la primera infancia, aproximadamente el 9% de los pacientes de 18 a 20 años, los padres y cuidadores deberían ser educados sobre la prolongada naturaleza de la enuresis en esta enfermedad. El SAOS se asocia a un aumento de la prevalencia de enuresis

en la drepanocitosis. Por desgracia, no se han desarrollado tratamientos basados en la evidencia para el tratamiento de la enuresis en niños y adultos jóvenes con anemia drepanocítica. En los niños con enuresis con síntomas y características clínicas del SAOS, se recomienda derivar a los pacientes a un especialista en sueño para su valoración.

Ecocardiografía

La ecocardiografía es una herramienta de cribado para la identificación de individuos con drepanocitosis que sufren una hipertensión de la arteria pulmonar. No existen evidencias actuales de que los niños con drepanocitosis y un aumento de la velocidad del chorro tricuspídeo por encima de 2,5 cm/s tengan un aumento de la mortalidad. Los estudios en adultos con drepanocitosis han demostrado que la ecocardiografía no es sensible para identificar a los pacientes con riesgo verdadero de hipertensión pulmonar, aunque el aumento de la velocidad tricuspídea puede ser un factor de riesgo de muerte prematura en los adultos con drepanocitosis. La recomendación actual es derivar a los pacientes con síntomas cardiopulmonares graves por hipertensión pulmonar asociada a un cardiólogo pediátrico para una evaluación más formal.

Cribado adicional

Los pacientes con drepanocitosis tienen mayor riesgo de problemas de salud conductual, como ansiedad y depresión. Se debe realizar el cribado tanto en las visitas programadas como en las urgentes. Los pacientes con drepanocitosis tienen, con mayor frecuencia, necrosis avascular de las caderas y los hombros, que se puede identificar precozmente en la exploración física habitual. Es posible que las radiografías simples no detecten la enfermedad en fases iniciales, por lo que, si se sospecha NAV y las radiografías simples son normales, se debe realizar una RM. Cuando se confirma la NAV, se debe derivar rápidamente a los pacientes a traumatología y fisioterapia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

489.2 Rasgo falciforme (hemoglobina AS)

Kim Smith-Whitley

La prevalencia del rasgo falciforme (o drepanocítico) es variable en el mundo y en Estados Unidos la incidencia es del 7-10% de los afroamericanos. Puesto que todos los estados realizan programas de detección de la drepanocitosis en la mayoría de los niños, el rasgo drepanocítico se identifica primero en los programas de cribado en el recién nacido. La comunicación del estado de rasgo falciforme desde la lactancia hasta los primeros años de la vida adulta ha sido inconstante para el paciente, la familia o los profesionales sanitarios y muchos adultos jóvenes ignoran que tienen rasgo falciforme.

La producción de HbS se ve influenciada por el número de genes de talasemia α presentes y la cantidad de HbS. Por definición, en los pacientes con rasgo drepanocítico, la concentración de HbS es inferior al 50%. La esperanza de vida para personas con rasgo falciforme es la normal y las complicaciones graves son extremadamente raras. El hemograma entra dentro de lo normal (fig. 489.5B). El análisis de la hemoglobina es diagnóstico, observándose la predominancia de la HbA, generalmente >50%, con niveles de HbS <50%. Las complicaciones infrecuentes del rasgo falciforme pueden aparecer, aunque los datos publicados no respaldan esta preocupación, sobre todo porque los estudios clínicos no han tenido un diseño correcto. Se ha descrito que el rasgo drepanocítico se asocia a rabdomiolisis de esfuerzo en reclutas militares y, posiblemente, a muerte súbita durante el ejercicio intenso. Sin embargo, no está claro si estos trabajos confirman que el rasgo drepanocítico es un factor de riesgo no modificable por otros factores genéticos. Otras complicaciones descritas con el rasgo falciforme son los infartos esplénicos en altitudes elevadas, la hematuria, la hipostenuria, la trombosis venosa profunda y la lesión ocular progresiva después de un hipema (tabla 489.5). El carcinoma medular renal se ha descrito casi exclusivamente en pacientes con rasgo drepanocítico y ocurre principalmente en jóvenes.

No es necesario restringir ninguna actividad en los niños con rasgo falciforme. Se han descrito casos de muerte súbita asociada al ejercicio en condiciones extremas en pacientes con rasgo drepanocítico, que posiblemente se asocian a un segundo factor genético y/o factores ambientales, más que a la presencia del rasgo falciforme por sí mismo. Sin embargo, si se identifica rabdomiolisis de esfuerzo, se debe valorar la evaluación por especialistas en metabolismo y cardiología. No se ha demostrado una relación causal entre la presencia de rasgo drepanocítico y la muerte súbita. Todos los pacientes con rasgo drepanocítico que participen en actividades atléticas agotadoras deben recibir la máxima hidratación y descansar adecuadamente durante el

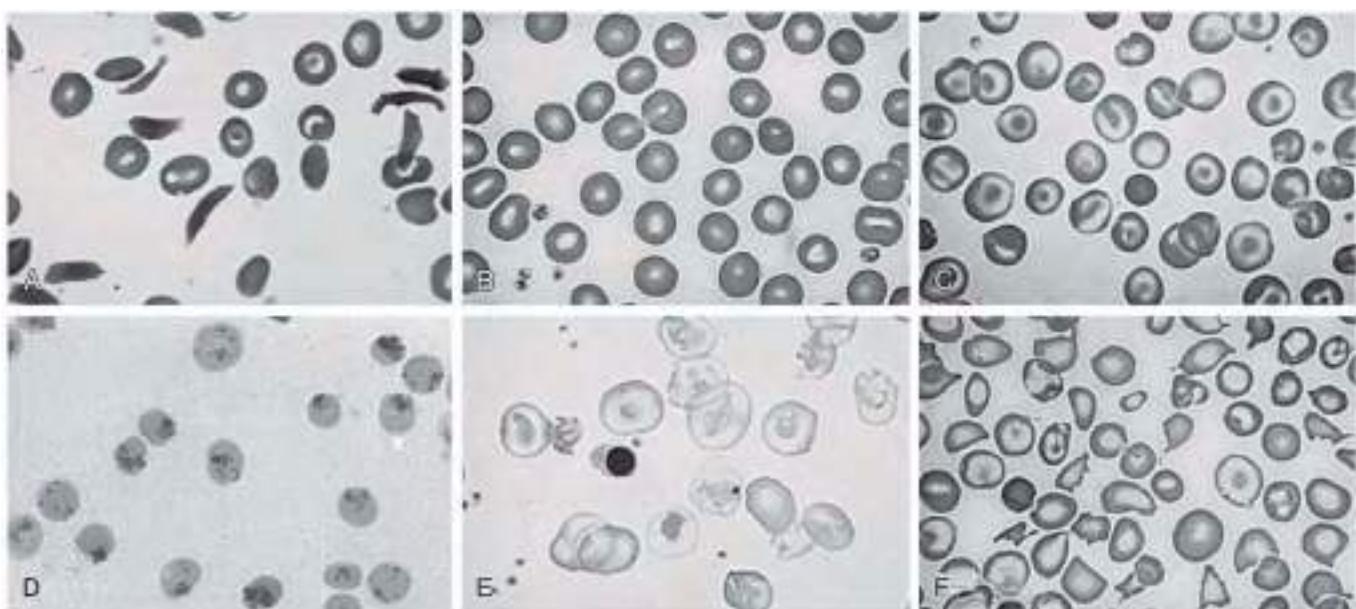


Fig. 489.5 Morfología de los eritrocitos observada en las enfermedades de la hemoglobina. **A**, Drepánocitos (HbSS): células en diana y células fijadas (con falciformación irreversible). **B**, Rasgo drepánocítico (HbAS): morfología eritrocitaria normal. **C**, Hemoglobina CC: células en diana y esferocitos ocasionales. **D**, Anemia congénita con cuerpos de Heinz (hemoglobina inestable): eritrocitos teñidos con tinción supravital (azul de cresilo brillante) que revelan inclusiones intracelulares. **E**, Talasemia β^0 homocigota: intensa hipocromía con eritrocitos deformados y normoblastos. **F**, Enfermedad de hemoglobina H (talasemia α): anisopoiquilocitosis con dianocitos. (Por cortesía del Dr. John Bolles, The ASH Collection, University of Washington, Seattle.)

Tabla 489.5 Complicaciones asociadas al rasgo drepánocítico

ASOCIACIONES CONFIRMADAS

- Cáncer medular renal
- Hematuria
- Necrosis papilar renal
- Hipostenuria
- Infarto esplénico
- Rabdomiolisis por ejercicio
- Protección contra el paludismo grave por *Plasmodium falciparum*
- Microalbuminuria (adultos)

De Tsaras G, Owusu-Ansah A, Boateng O, et al: Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review, Am J Med 122:507-512, 2009.

ejercicio, medidas de precaución que se deben aplicar en todos los atletas, sobre todo cuando realizan actividad en un entorno húmedo y cálido. La presencia de rasgo drepánocítico nunca debe ser un motivo para excluir al paciente de la práctica deportiva, sino que debe tenerse en cuenta para tenerlo bajo vigilancia cuidadosa y asegurar una hidratación adecuada y prevenir el agotamiento por el calor o el ejercicio extenuante. Si fuera preciso realizar el cribado del rasgo falciforme en atletas, el abordaje adecuado es la electroforesis de la hemoglobina seguida por asesoramiento genético, además de saber que la información genética puede suponer un riesgo de dudas sobre la paternidad. Estas situaciones son típicamente manejadas por un pediatra o hematólogo que tenga costumbre de realizar un asesoramiento genético equilibrado y afrontar los aspectos relacionados con la paternidad.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

489.3 Otras hemoglobinopatías

Kim Smith-Whitley

HEMOGLOBINA C

La mutación de la HbC se encuentra en el mismo lugar que la de la HbS, pero la sustitución es de lisina en vez de valina por la glutamina. En Estados Unidos, la incidencia de rasgo de hemoglobina C (HbAC) es de 1/40, mientras que la de la enfermedad por hemoglobina C homocigota (HbCC) es de

1/5.000 afroamericanos. La HbAC es asintomática. La HbCC puede causar anemia leve, esplenomegalia y coletitis; se han descrito casos raros de rotura esplénica espontánea. No se produce disfunción esplénica. El cuadro suele diagnosticarse en los programas de detección selectiva de los recién nacidos. La HbC cristaliza y rompe la membrana eritrocitaria y en el frotis de sangre periférica se pueden identificar cristales de HbC (v. fig. 489.5C).

HEMOGLOBINA E

La hemoglobina E es una hemoglobina anormal producida por una mutación cualitativa en el gen de la globina β y es la segunda mutación de la globina más frecuente en el mundo. Los pacientes pueden tener un rasgo de hemoglobina E asintomática (**HbAE**) o una enfermedad por hemoglobina E homocigota benigna (**HbEE**). La talasemia heterocigota compuesta por hemoglobina E/ talasemia β produce fenotipos clínicos, que van desde una anemia moderada-grave según la mutación de la talasemia β . En California, la HbE/talasemia β se encuentra casi exclusivamente en los individuos procedentes del Sudeste asiático, con una prevalencia de 1/2.600 nacimientos.

HEMOGLOBINA D

Se conocen, al menos, 16 variantes de HbD. La HbD-Punjab (Los Ángeles) es una Hb rara que se encuentra en el 1-3% de las poblaciones de las Indias Occidentales y en algunos europeos relacionados con la India. En combinación con la HbS, produce síntomas de drepánocitosis. La HbD heterocigota o el rasgo de hemoglobina D (**HbAD**) es asintomático y la enfermedad por hemoglobina D homocigota (**HbDD**) provoca una anemia de leve a moderada con esplenomegalia.

489.4 Enfermedades por hemoglobina inestable

Kim Smith-Whitley

Se han identificado, al menos, 200 hemoglobinas inestables raras, de las que la más frecuente es la **Hb Köln**. La mayoría de los pacientes parecen portadores de mutaciones de *novo*, más que de una hemoglobinopatía hereditaria. Las hemoglobinas inestables mejor estudiadas son aquellas cuyas mutaciones producen una unión inestable del hemo que termina por provocar la desnaturización de la hemoglobina. Esta hemoglobina desnaturizada puede visualizarse como **cuerpos de Heinz** durante las crisis hemolíticas graves o tras la esplenectomía. A diferencia de los cuerpos de Heinz que aparecen

tras una exposición tóxica, los de las hemoglobinas inestables se encuentran en los reticulocitos y en los ERI más viejos (fig. 489.5D). Los heterocigotos son asintomáticos.

Los niños con mutaciones homocigotas pueden manifestarse en la primera infancia con anemia y esplenomegalia, o con una anemia hemolítica inexplicable. La hemólisis aumenta en las enfermedades febres y, en el caso de algunas hemoglobinas inestables, tras la ingestión de medicamentos oxidantes (como ocurre en la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa [G6PD] [v. cap. 490.3]). Si el bazo conserva su función, la extensión de sangre parecerá casi normal o mostrará solo una ligera hipercromasia con punteado basófilo. El diagnóstico puede establecerse demostrando los cuerpos de Heinz, la inestabilidad de la Hb o por los resultados anormales en el análisis de la hemoglobina Hb (aunque algunas de estas hemoglobinas inestables tienen una movilidad normal y no se detectan mediante el análisis de Hb).

El **tratamiento** consiste en medidas generales. Durante los episodios de hemólisis de los casos graves pueden ser necesarias las transfusiones. Conviene evitar los fármacos oxidantes y administrar suplementos de folato si existen dudas sobre una deficiencia dietética. Se puede plantear la esplenectomía en los pacientes que necesitan transfusiones de repetición o tienen un crecimiento escaso, pero antes de proceder a esta intervención deben considerarse las complicaciones de la esplenectomía, incluida la sepsis bacteriana, el riesgo de trombosis y el riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar.

489.5 Hemoglobinas anormales con aumento de la afinidad por el oxígeno

Kim Smith-Whitley

Se conocen más de 110 hemoglobinas con elevada afinidad por el oxígeno. Estas mutaciones afectan al estado de configuración de la Hb durante la oxigenación y la desoxigenación. La estructura de la hemoglobina cambia del estado oxigenado al estado desoxigenado. El estado desoxigenado se denomina **estado T (tenso)** y su estabilidad depende del 2,3-difosfoglicerato. Cuando está totalmente oxigenada, la hemoglobina asume el **estado R (relajado)**. No se conocen las interacciones moleculares exactas entre estos dos estados. Las hemoglobinas de alta afinidad tienen mutaciones que o bien estabilizan la forma R o bien desestabilizan la forma T. Las interacciones entre las formas R y T son complejas y los mecanismos de las mutaciones se desconocen. En la mayoría de los casos, las hemoglobinas de alta afinidad pueden identificarse mediante su análisis; alrededor del 20% ha de caracterizarse en condiciones controladas en las que la medición de la P_{50} se reduce a 9-21 mmHg (normal: 23-29 mmHg). Debido al descenso de la P_{50} , en estas hemoglobinopatías, existe una eritrocitosis con cifras de 17-20 g/dl de Hb. Las concentraciones de eritropoyetina y de 2,3-DPG son normales. Los pacientes suelen estar asintomáticos y no necesitan flebotomías. Si estas se llevan a cabo, podrían comprometer el aporte de oxígeno debido a la menor cantidad de moléculas de hemoglobina para el transporte de oxígeno.

489.6 Hemoglobinas anormales causantes de cianosis

Kim Smith-Whitley

Las hemoglobinas anormales causantes de cianosis, denominadas también **metahemoglobinias estructurales**, son raras. Se denominan **hemoglobinas M** y representan un grupo de variantes de la hemoglobina, producidas por mutaciones puntuales en una de las cadenas de globina α , β o γ en el bolsillo del hemo. Existen 13 variantes conocidas. Estas hemoglobinas inestables conducen a una anemia hemolítica, que es más pronunciada en las formas que cursan con afectación del gen de la globina β . Clínicamente, estos niños están cianóticos desde el nacimiento, pero, si la mutación afecta al gen de la **globina α** (HbM Boston, HbM Iwate, Hb Auckland), no desarrollarán otros signos ni síntomas de enfermedad. En los lactantes con mutaciones en la cadena de la **globina β** , la cianosis aparece en etapas posteriores de la infancia, cuando desaparece la hemoglobina fetal (HbM Saskatoon, HbM Chile, HbM Milwaukee 1 y 2). Las mutaciones de la **cadena γ** (HbF-M Fort Ripley, HbF-M Osaka, HbF Cincinnati, HbF Circleville, HbF

Toms River, HbF Viseu) son todas transitorias y cursan con cianosis desde el nacimiento, que se resuelve en el periodo neonatal cuando se interrumpe la producción de HbF. Las hemoglobinas M anormales se transmiten de forma autosómica dominante y se diagnostican mediante el análisis de la Hb. No se pueden aislar de forma fiable las variantes de HbM usando el análisis de Hb (HPLC o IEE), de forma que es precisa la confirmación diagnóstica con secuenciación del ADN o espectrometría de masas. No existe ningún tratamiento específico y los pacientes afectados no responden a los tratamientos empleados en la metahemoglobinemia por *deficiencia de enzimas*. Salvo por la cianosis, los pacientes afectados están asintomáticos y no es precisa ninguna monitorización adicional. Los niños con la forma de la globina β deben evitar los fármacos oxidantes. Los pacientes con todas estas variantes tienen una esperanza de vida normal y pueden tener un embarazo normal.

Las hemoglobinas de baja afinidad se asocian con menos cianosis que las hemoglobinas M. Las sustituciones de aminoácidos desestabilizan la oxihemoglobina y reducen la saturación de oxígeno. Las mejor conocidas son la Hb Kansas, la Hb Beth Israel y la Hb Denver. El análisis de las Hb (IEE y HPLC) puede ser normal en los individuos afectados. Cuando existe una sospecha clínica, los estudios de afinidad del oxígeno indicarán un desplazamiento a la derecha de la curva de disociación y las pruebas de calor demostrarán una hemoglobina inestable. Los niños solo presentan una cianosis leve.

489.7 Metahemoglobinemia hereditaria

Kim Smith-Whitley

La metahemoglobinemia hereditaria es un síndrome clínico causado por el aumento en la concentración de metahemoglobina sérica como consecuencia de cambios congénitos en la síntesis de hemoglobina o en el metabolismo, con los consiguientes desequilibrios en la reducción y oxidación de la hemoglobina. En condiciones normales, la molécula de hierro de la hemoglobina se encuentra en estado ferroso (Fe^{2+}), lo cual es esencial para el transporte de oxígeno. En condiciones fisiológicas, existe una pérdida lenta y constante de electrones hacia el oxígeno liberado y la forma férrica (Fe^{3+}) se combina con el agua para formar **metahemoglobina** (MetHb). La MetHb recién formada tiene menor capacidad de unirse al oxígeno.

Existen dos vías para la reducción de la MetHb. La vía fisiológica y predominante es una forma reducida de la reacción dependiente de la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) catalizada por la citocromo b5 reductasa. Este mecanismo es más de 100 veces más eficiente que la producción de MetHb. La vía alternativa utiliza la NAD fosfato generada por la G6PD en la vía de la hexosa monofosfato y necesita la activación de un aceptador de electrones extrínseco (azul de metileno, ácido ascórbico, riboflavina). En los individuos normales, la oxidación de la hemoglobina a MetHb se produce a una velocidad lenta, el 0,5-3%, que se contrarresta con una reducción de MetHb para mantener una situación en equilibrio del 1% de MetHb.

El aumento de MetHb en los ERI puede ser el resultado de la exposición a sustancias tóxicas o por ausencia de las vías reductoras, como en la deficiencia de NADH-citocromo b5 reductasa. La **metahemoglobinemia tóxica** es mucho más frecuente que la metahemoglobinemia hereditaria (tabla 489.6). Los lactantes son especialmente vulnerables a la oxidación de la hemoglobina, pues la concentración de citocromo b5 reductasa en sus eritrocitos es la mitad de la del adulto y, asimismo, la hemoglobina fetal es más susceptible a la oxidación que la hemoglobina A. Además, la mayor alcalinidad del tracto gastrointestinal puede favorecer el crecimiento de bacterias gramnegativas productoras de nitratos. Cuando la concentración de MetHb es >1,5 g/24 horas (15% MetHb), la cianosis se hace visible. Una proporción de MetHb del 70% es mortal. La concentración de MetHb suele expresarse como porcentaje de la hemoglobina normal y el nivel tóxico es tanto menor cuanto más baja es la concentración de Hb. La metahemoglobinemia se ha descrito en lactantes que han ingerido alimentos y agua ricos en **nitratos**, en los que han estado expuestos a geles de anilina u otros productos químicos utilizados en las escuelas y en algunos con gastroenteritis grave y acidosis. La metahemoglobina puede dar color marrón a la sangre (fig. 489.6). Un paciente con metahemoglobinemia significativa está cianótico y no responde al oxígeno al 100%. La presión parcial de oxígeno es normal o está elevada a pesar de la cianosis, pero la saturación de oxígeno de la sangre determinada mediante cooximetría con múltiples longitudes de onda será baja. La saturación de oxígeno calculada a partir de la gasometría arterial o la pulsioximetría es errónea e inexacta. Aunque la pulsioximetría suele ser menor de lo normal, no refleja el verdadero grado de desaturación.

Tabla 489.6

Etiologías conocidas de la metahemoglobinemia adquirida

MEDICACIONES

Anestesia tópica con EMLA (mezcla eutéctica de anestésicos locales) (lidocaína al 2,5% y prilocaina al 2,5%)

Benzocaina

Cloroquina

Dapsone

Fenazopiridina

Flutamida

Lidocaína

Metoclopramida

Nitrato de plata

Nitrato sódico

Nitratos

Nitroglicerina

Nitroprusiato

Óxido nítrico

Óxido nitroso

Prilocaina

Primaquina

Riluzol

Sulfamidas

ENFERMEDADES MÉDICAS

Cuadro de dolor relacionado con la drepanocitosis

Infección gastrointestinal pediátrica, sepsis

Sobredosis con drogas como el nitrato de amilo («poppers»)

OTROS

Aumentadores del octanaje de la gasolina

Colorantes de anilina

Herbicidas

Inhalación de humos (gases de escape de automóvil, quema de madera y plásticos)

Pesticidas

Sustancias químicas industriales: nitrobenceno, nitroetano (presente en esmaltes de uñas, resinas, adhesivos de goma)

De Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM: Acquired methemoglobinemia, Medicine (Baltimore) 83:265-273, 2004.



Fig. 489.6 Sangre arterial normal frente a metahemoglobinemia. Sangre arterial con el 1% de metahemoglobina (izquierda) frente a sangre arterial con el 72% de metahemoglobina (derecha). Obsérvese el característico color marrón achocolatado de la muestra que posee una concentración elevada de metahemoglobina. Ambas muestras se expusieron brevemente a oxígeno al 100% y fueron agitadas. Este análisis rápido es una prueba útil que puede hacerse a la cabecera del paciente para diagnosticar la metahemoglobinemia. La muestra de la izquierda adquirió un color rojo brillante, mientras que la de la derecha permaneció de color marrón achocolatado. Métodos: las muestras de sangre se obtuvieron del mismo paciente al mismo tiempo. La concentración de hemoglobina fue de 11,7 g/dl. La concentración calculada de metahemoglobina fue de: $11,7 \text{ g/dl} \times 0,01 = 0,117 \text{ g/dl}$ (izquierda) y $11,7 \text{ g/dl} \times 0,72 = 8,42 \text{ g/dl}$ (derecha). La elevación de la concentración de metahemoglobina se consiguió *in vitro* añadiendo 0,1 ml de una solución 0,144 molar de nitrato sódico (derecha). A la sangre control (izquierda) se añadió 0,1 ml de solución salina normal. La cooximetría se realizó en ambas muestras al poco tiempo de la extracción y 20 minutos después de añadir la solución de nitrato sódico. Ambas muestras se expusieron a oxígeno al 100% antes de la segunda medición. (Protocolo basado en una comunicación personal del Dr. Ali Mansouri, diciembre de 2002.)

489.8 Metahemoglobinemia hereditaria con deficiencia de NADH citocromo b5 reductasa

Kim Smith-Whitley

El primer trastorno hereditario descrito como responsable de metahemoglobinemia se debía a una deficiencia enzimática de la NADH citocromo reductasa, que se clasifica en dos tipos diferentes. En el **tipo I** (el más frecuente), la actividad de la NADH citocromo b5 reductasa solo es deficitaria en los eritrocitos, pero otras células no se ven afectadas. En el **tipo II**, la deficiencia enzimática afecta a todos los tejidos y, por tanto, los síntomas son más graves, comenzando en la lactancia con encefalopatía, deterioro intelectual, espasticidad, microcefalia y retraso del crecimiento, que culmina en la muerte habitualmente antes de los 2 años. Ambos tipos tienen un patrón de herencia autosómica recesiva.

La cianosis puede variar en intensidad según las estaciones y la dieta. El momento de aparición de la cianosis también es variable; en algunos pacientes lo hace al nacimiento, mientras que en otros solo se manifiesta en la adolescencia. Aunque hasta el 50% de la hemoglobina circulante total puede encontrarse en forma de MetHb no funcional, estos pacientes no sufren alteraciones cardiorrespiratorias o estas son muy escasas, salvo durante el ejercicio.

El tratamiento diario con **ácido ascórbico** por vía oral (200-500 mg/día divididos en varias tomas) reduce de manera gradual la metahemoglobina hasta alrededor del 10% del pigmento total y disminuye la cianosis mientras la administración se mantiene. Las dosis elevadas y a largo plazo de ácido ascórbico pueden producir hiperoxaluria y nefrolitiasis. El ácido ascórbico no debería utilizarse como tratamiento de la metahemoglobinemía tóxica. Se debe contactar con los servicios de toxicología siempre que se encuentren disponibles con carácter inmediato para verificar las estrategias terapéuticas más actualizadas. Al igual que sucede con el ácido ascórbico, la **riboflavina** utiliza la vía alternativa de reducción de la MetHb y es más eficaz cuando se administran dosis altas (400 mg una vez al día). El **azul de metileno** por vía intravenosa (dosis inicial de 1-2 mg/kg) se utiliza para tratar la metahemoglobinemía tóxica. Como tratamiento de mantenimiento puede administrarse una dosis oral (100-300 mg al día).

El azul de metileno no debería usarse en los pacientes con deficiencia de G6PD, pues no solo es ineficaz sino que puede provocar una grave hemólisis oxidativa. Si se administra azul de metileno a un paciente con deficiencia de G6PD no se observará mejoría de los síntomas y se han descrito casos de hemólisis intensa a las 24 horas de la administración. Puesto que en el momento de administrar el tratamiento es raro disponer del diagnóstico de deficiencia de G6PD, se debe obtener una historia clínica detallada. Cuando en la historia no se encuentran síntomas de deficiencia de G6PD, el tratamiento con azul de metileno debería iniciarse con cautela y se debería monitorizar de forma estrecha la mejoría.

489.9 Síndromes de persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal

Kim Smith-Whitley

Los síndromes de persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal (PHHF) son una forma de talasemia y en ellos hay una mutación que reduce la producción de las globinas β , δ o ambas. Existe un desequilibrio en el cociente de síntesis $\alpha/\text{no } \alpha$ característico de la talasemia. Se han descrito más de 20 variantes de PHHF, entre las cuales existen formas de delección $\delta\beta^0$ (negros, ghaneses, italianos), sin delección (tunecinos, japoneses, australianos), relacionada con el grupo de genes de la globina β (británicos, italianos-chinos, negros) o no relacionada con el grupo de genes de la globina β (Atlanta, checos, Seattle). Las formas $\delta\beta^0$ tienen delecciones de la totalidad de la secuencia de genes de las globinas δ y β , y la más frecuente en Estados Unidos es la variante de los negros de Estados Unidos (PHHF-1). Debido a la delección de los genes δ y β , solo se produce globina $\gamma\gamma$, por tanto, HbF. En la forma homocigota no existen manifestaciones de talasemia; solo hay HbF, con una anemia muy leve y ligera microcitosis. Cuando se hereda junto con otra variante de hemoglobina, la concentración de HbF se eleva al 20-30%; si se hereda con HbS, aliviará la drepanocitosis y las complicaciones serán mucho más infrecuentes.

489.10 Síndromes talasémicos

Janet L. Kwiatkowski

Las *talasemias* son un grupo de trastornos genéticos en la producción de la cadena de globina en los que se produce un desequilibrio entre la producción de cadenas α y β de la globina. Los síndromes de **talasemia β** se deben a una reducción de las cadenas de la globina β , con el consiguiente exceso relativo de las cadenas de la globina α . El término **talasemia β^0** alude a la ausencia completa de producción de globina β . Cuando los pacientes son homocigotos para el gen de la talasemia β^0 , no pueden fabricar ninguna cadena de globina β normal (HbA). El término **talasemia β^+** indica una mutación que condiciona una menor producción de globina β normal (HbA). Los síndromes de talasemia β^0 son, en general, más graves que los de talasemia β^+ . Al emplear el término talasemia β *mayor* o talasemia dependiente de transfusiones, se alude a la forma grave de talasemia β , que requiere transfusiones precoces. La talasemia β *intermedia* (o no dependiente de transfusiones) es un diagnóstico clínico en un paciente con un fenotipo menos grave, que no suele necesitar transfusiones frecuentes durante la infancia. Muchos de estos pacientes tienen, al menos, una mutación de la talasemia β^+ . Para que se produzca un síndrome de talasemia β debe existir, al menos, una mutación de esta enfermedad en los dos genes de la globina β . Los portadores de una sola mutación en la globina β suelen estar asintomáticos y solo presentan microcitosis y anemia leve.

En la **talasemia α** no existe producción de la globina α o está reducida habitualmente por delecciones en los genes de la globina α . Los individuos normales tienen cuatro genes de la globina α ; cuantos más genes se afecten, más grave será la enfermedad. La **talasemia α^0** indica que no se produce ninguna cadena α a partir de ese cromosoma (-/-). En la **talasemia α^+** se produce menor cantidad de cadenas de la globina α a partir de ese cromosoma (-/alfa).

En los síndromes talasémicos, la patología primaria reside en la *cantidad* de producción de globina, mientras que en la drepanocitosis, la patología principal se encuentra en la *calidad* de la producción de globina.

EPIDEMIOLOGÍA

Son más de 200 las mutaciones distintas que producen una reducción o falta total de producción de la globina. Aunque la mayor parte son infrecuentes, los 20 alelos anormales más frecuentes son responsables del 80% de las talasemias conocidas en todo el mundo; el 3% de la población mundial porta alelos de talasemia β y en el Sudeste asiático, el 5-10% de la población porta alelos de talasemia α . En áreas determinadas existen menos alelos frecuentes. En Estados Unidos se calcula en 2.000 los casos de talasemia β mayor.

FISIOPATOLOGÍA

A la patogenia de los **síndromes de talasemia β** contribuyen dos hechos principales: la producción inadecuada del gen de la globina β , que conduce a una disminución de los niveles de la hemoglobina normal (HbA) y el desequilibrio en la producción de las cadenas de globina α y β , lo que lleva a eritropoyesis ineficaz. En la talasemia β hay un exceso de cadenas de globina α en comparación con las de globinas distintas de la α y se forman tetrameros de globina α (α_4) y aparecen como inclusiones dentro de los ERI. Las cadenas de globina α libre y las inclusiones son muy inestables, precipitan dentro de los precursores de los ERI, causan lesiones en la membrana eritrocitaria y acortan la vida de los ERI, provocando anemia y aumento de la producción eritroide (tabla 489.7). Este cuadro determina un notable incremento de la eritropoyesis con muerte de los precursores eritroides tempranos en la médula. A nivel clínico se produce una falta de maduración de los eritrocitos y un recuento de reticulocitos inadecuadamente bajo. Esta eritropoyesis ineficaz y la expansión compensadora masiva de la médula ósea con hiperactividad eritroide caracterizan a la talasemia β . Debido a la producción baja o ausente de globina β , las cadenas α se combinan con las γ y por eso la hemoglobina dominante será la HbF ($\alpha_2\gamma_2$). Además de su efecto natural sobre la supervivencia, las cadenas de globina γ se forman en cantidades elevadas, con el consiguiente aumento de la HbF ($\alpha_2\gamma_2$). Las cadenas de globina δ también se forman en cantidades elevadas, algo regulado por polimorfismos genéticos. La síntesis de cadena δ no se suele afectar en la talasemia β ni en el rasgo talasémico β , por lo que los pacientes tendrán un aumento relativo o absoluto en la producción de HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$).

Tabla 489.7 Talasemias

TALASEMIA	GENOTIPO DE LA GLOBINA	CARACTERÍSTICAS DE LOS ERITROCITOS	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	ANÁLISIS DE LA HEMOGLOBINA
TALASEMIA α				
Deleción de 1 gen	-, $\alpha/\alpha,\alpha$	Normal	Normal	Recién nacido: Hb Bart 1-2%
Deleción de 2 genes (rasgo de talasemia α)	-, $\alpha/-,\alpha -,-/\alpha,\alpha$	Microcitosis, hipocromia leve	Normal, anemia leve	Recién nacido: Hb Bart 5-10%
Hemoglobina H con deleción de 3 genes	-,-/-, α	Microcitosis, hipocromia	Anemia leve, no precisa transfusiones	Recién nacido: Hb Bart 20-30%
Deleción de 2 alelos de los genes + Constant Spring	-,-/ α,α ^{Constant Spring}	Microcitosis, hipocromia	Anemia de moderada a grave, transfusiones, esplenectomía	2-3% Constant Spring, 10-15% hemoglobina H
Deleción de 4 genes	-,-/-,-	Anisocitosis, poiquilocitosis	Hidropesía fetal	Recién nacido: 89-90% Hb Bart con Gower 1 y 2 y Portland 1-2% hemoglobina variante
Sin deleción	$\alpha,\alpha/\alpha,\alpha$ ^{variante}	Microcitosis, anemia leve	Normal	
TALASEMIA β				
Heterocigoto β^0 o $\beta^+:$ rasgo	$\beta^0/A,\beta^+/A$	Microcitosis variable, anemia leve	Normal	Elevación de A ₂ , elevación variable de F
Talasemia grave β^0 o β^+	$\beta^0/\beta^0,\beta^+/\beta^0,\beta^+/\beta^+,E/\beta^0$	Microcitosis, ERI nucleados	Dependiente de transfusiones	F 98% y A ₂ 2% E 30-40% (E/ β^0); HbA baja en valores variables con β^+
Talasemia intermedia β^0 o β^+		Hipocromia, microcitosis	Anemia de leve a moderada, transfusiones intermitentes	A ₂ 2-5%, F 10-30%, HbA baja en valores variables
Dominante (rara)	β^0/A	Microcitosis, ERI anormales	Anemia moderadamente grave, esplenomegalia	Elevación de F y A ₂
Talasemia δ	A/A	Normal	Normal	Ausencia de A ₂
Talasemia $(\delta\beta)^0$	$(\delta\beta)^0/A$	Hipocromia	Anemia leve	F 5-20%
Talasemia $(\delta\beta)^+$ Lepore	β^{Lepore}/A	Microcitosis	Anemia leve	Lepore 8-20%
Hb Lepore homocigota	$\beta^{\text{Lepore}}/\beta^{\text{Lepore}}$	Microcitosis, hipocromia	Talasemia intermedia	F 80%, Lepore 20%
Talasemia $\gamma\delta\beta$	$(\gamma^\wedge\delta\beta)^0/A$	Microcitosis, anemia microcítica, hipocromia	Anemia moderada, esplenomegalia, homocigoto: talasemia intermedia	Descenso de F y A ₂ en comparación con talasemia $\delta\beta$
Talasemia γ	$(\gamma^\wedge\gamma^\wedge)^0/A$	Microcitosis	Insignificante excepto homocigotos	Descenso de F

En los **síndromes de talasemia α** hay reducción en la producción de la globina α. Normalmente hay cuatro genes de la globina α (dos de cada progenitor) que controlan la producción de cadenas de globina α. Los síndromes de talasemia α pueden ir desde una ausencia completa (hidropsia fetal) hasta una ligera reducción de la producción de globina α (portador silente de la talasemia α). En los síndromes de talasemia α se produce un exceso de cadenas de globina β y γ y aparición de la **hemoglobina de Bart** (γ_4) durante la vida fetal y de **HbH** (β_4) tras el nacimiento. Estos tetrameros anómalos son hemoglobinas no funcionantes con una afinidad por el oxígeno muy elevada. No transportan oxígeno y producen hemólisis extravascular. Un feto con la forma más grave de talasemia α (**hidropsia fetal**) presenta anemia intrauterina y la gestación habitualmente lleva a aborto espontáneo porque la producción de HbF necesita una cantidad suficiente de globina α. Por el contrario, los lactantes con talasemia β mayor se vuelven sintomáticos solo después del nacimiento cuando predomina la HbA y una producción insuficiente de β-globina produce síntomas clínicos.

TALASEMIA β HOMOCIGOTA (TALASEMIA MAYOR, ANEMIA DE COOLEY)

Manifestaciones clínicas

Si no se tratan, los niños con talasemia β⁰ homocigota suelen volverse sintomáticos por la anemia progresiva, que produce una intensa debilidad con descompensación cardíaca durante el segundo semestre de vida. Dependiendo de la mutación y de la magnitud de la producción de HbF, hay que recurrir a las transfusiones frecuentes ya entre el 2.^o mes y el 2.^o año de vida, y es más raro que sea después. La decisión de transfundir es multifactorial, pero no está determinada exclusivamente por el grado de anemia. Los signos de eritropoyesis ineficaz, como el retraso del crecimiento, las deformidades óseas secundarias a la expansión medular y la hepatoesplenomegalia son variables importantes a la hora de decidir el inicio de las transfusiones.

La presentación clásica en un niño con talasemia grave consiste en la *cara talasémica* (hiperplasia del maxilar, puente nasal ancho, protrusión frontal), las fracturas óseas patológicas, la hepatoesplenomegalia importante y la caquexia, que se observan principalmente en los países en vías de desarrollo sin acceso al tratamiento crónico con transfusiones. En ocasiones, estas características aparecen en pacientes con una anemia moderada por una eritropoyesis ineficaz compensadora importante.

En los pacientes no transfundidos con una eritropoyesis ineficaz importante puede aparecer una llamativa **esplenomegalia** con hiperesplenismo y síntomas abdominales. Las manifestaciones de la eritropoyesis ineficaz son la expansión de los espacios medulares (con desarrollo masivo de la médula ósea en la cara y el cráneo), la hematopoyesis extramedular y mayores necesidades metabólicas (fig. 489.7). La anemia crónica y el aumento del impulso eritroide producen un aumento de la absorción de hierro digestivo y una lesión orgánica secundaria inducida por hemosiderosis.

El tratamiento crónico con transfusiones mejora de forma espectacular la calidad de vida y reduce las complicaciones de la talasemia grave. La **hemosiderosis** inducida por las transfusiones se convierte en la principal complicación clínica de la talasemia dependiente de transfusiones. Cada ml de concentrado de hematíes contiene, aproximadamente, 1 mg de hierro. A nivel fisiológico, no existe ningún mecanismo orientado a eliminar el exceso de hierro corporal. El hierro se deposita inicialmente en el hígado y posteriormente se produce el depósito en los órganos endocrinos y el corazón. Esto se traduce en una elevada frecuencia de hipotiroidismo, hipogonadismo hipogonadotrópico, déficit de hormona del crecimiento, hipoparatiroidismo y diabetes mellitus. El depósito de hierro en el corazón produce insuficiencia cardíaca y arritmias, y la cardiopatía es la principal causa de muerte en los pacientes que reciben un tratamiento quelante inadecuado. Al final, la mayor parte de los pacientes que no reciben un tratamiento adecuado para quitar el hierro fallecen por insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas o ambas cosas, secundarias a la hemosiderosis. Es posible prevenir la morbilidad ocasionada por la hemosiderosis con un tratamiento quelante del hierro adecuado.

Pruebas de laboratorio

En Estados Unidos, algunos niños con una talasemia β mayor se identifican en el cribado neonatal porque se detecta exclusivamente HbF en la electroforesis de la hemoglobina. Sin embargo, en el cribado neonatal se podría pasar por alto a los lactantes con mutaciones β⁺ si tienen pequeñas cantidades de hemoglobina A. Un patrón de hemoglobina FE puede ser compatible con talasemia β⁰ con hemoglobina E o con la enfermedad por hemoglobina EE, más benigna, y se debe realizar un seguimiento adecuado. La ausencia de un diagnóstico estandarizado neonatal de los trastornos talasémicos obliga a realizar un seguimiento estrecho de los recién nacidos con mutaciones de talasemia poco claras y/o los bebés de grupos étnicos de alto riesgo.

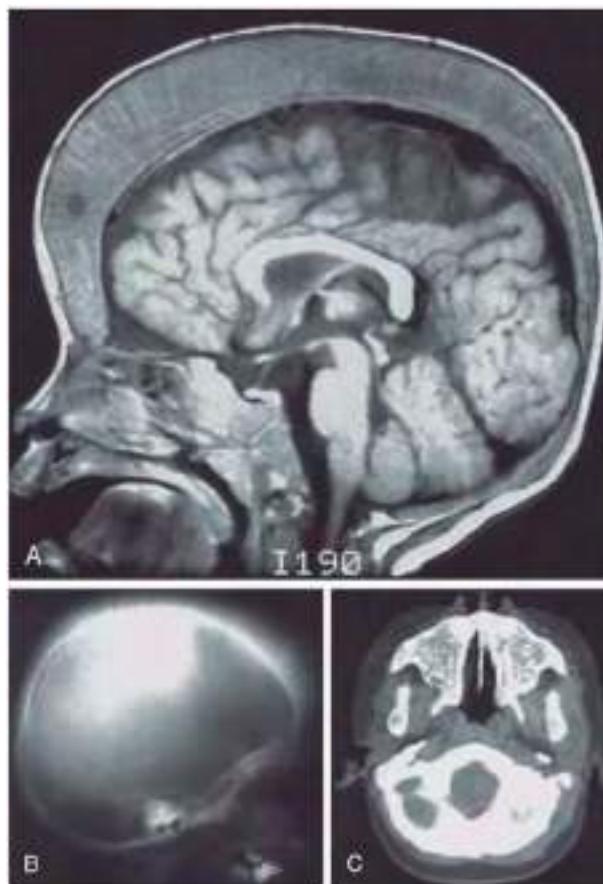


Fig. 489.7 Eritropoyesis ineficaz en un paciente de 3 años con talasemia β mayor, no transfundido. **A**, Ensanchamiento masivo del diploe craneal en la RM. **B**, Aspecto trabeculado en las radiografías simples. **C**, Obliteración de los senos maxilares con tejido hematopoyético en la TC.

Los lactantes con trastornos talasémicos β graves presentan una anemia progresiva después del periodo neonatal. Los ERI se caracterizan por microcitosis, hipocromia y formación de dianocitos. Es típico encontrar ERI nucleados, una marcada anisopoiquilocitosis y una reticulocitopenia relativa (v. fig. 489.5E). La concentración de Hb disminuye de forma progresiva, a menudo por debajo de 6 g/dl, salvo que se administren transfusiones. El recuento reticulocítario es frecuentemente <8% y es inadecuadamente bajo en comparación con el grado de anemia, debido a la eritropoyesis ineficaz. La concentración sérica de bilirrubina no conjugada suele ser alta, pero los demás parámetros bioquímicos pueden ser normales en las primeras fases de la enfermedad. Incluso cuando el paciente no recibe transfusiones, finalmente hay acumulación de hierro, con elevación de la concentración sérica de ferritina y de la saturación de transferrina. En las radiografías puede constatarse la hiperplasia de la médula ósea (v. fig. 489.7).

Se recomienda un diagnóstico definitivo precoz. Las técnicas de cribado neonatal, como la electroforesis de hemoglobina, no son definitivas. Se recomienda el diagnóstico mediante ADN de las mutaciones de la talasemia β y las pruebas para analizar los modificadores genéticos del fenotipo clínico más frecuentes. Es frecuente que se coherede una o más delecciones de la talasemia α, lo que reduce la gravedad de la talasemia β porque mejora el desequilibrio de las cadenas α:β. En algunos casos, la electroforesis convencional o las sondas de ADN frecuentes no permiten diagnosticar las mutaciones. Está indicado derivar las muestras a un laboratorio terciario y también realizar pruebas parentales y familiares. Tras establecer el diagnóstico definitivo, las familias deberían recibir un asesoramiento detallado.

Manejo y tratamiento de la talasemia

Tratamiento transfusional

El diagnóstico de talasemia β mayor es clínico y obliga a integrar los datos analíticos y las manifestaciones clínicas. El 15-20% de los pacientes con una talasemia β⁰ homocigota (las mutaciones más graves) pueden tener una evolución clínica cuyo fenotipo se corresponda con una talasemia intermedia. Por el contrario, el 25% de los pacientes con una talasemia β⁺ homocigota,

que suelen tener un fenotipo más benigno, pueden desarrollar una talasemia dependiente de transfusiones. Algunos episodios clínicos transitorios, como una disminución súbita de la hemoglobina por un episodio de parvovirus que exige una transfusión, no indican de forma necesaria que el paciente dependa de las transfusiones. Es preciso observar a largo plazo las características clínicas, como el crecimiento, los cambios óseos y la hemoglobina, para determinar el tratamiento transfusional crónico.

Recomendaciones para el tratamiento transfusional. Los pacientes que necesitan tratamiento transfusional deberían realizarse un estudio ampliado del fenotipo y/o genotipo de los eritrocitos. Los pacientes deberían recibir ERI no acompañados de leucocitos y que sean compatibles para los antígenos D, C, c, E, e y Kell, como mínimo. Está indicado usar unidades con un estado seguro del citomegalovirus en los candidatos al trasplante de células precursoras. Las transfusiones se suelen administrar con intervalos de 3-4 semanas con el objetivo de mantener una concentración de Hb tras estas entre 9,5 y 10,5 g/dl. Es fundamental una monitorización mantenida de las infecciones transmitidas por las transfusiones (hepatitis A, B y C, VIH), la aloinmunización, las necesidades anuales de transfusiones y las reacciones a estas.

Monitorización de la sobrecarga de hierro

El aumento de los depósitos de hierro es la causa de muchas de las complicaciones de la talasemia β mayor. La valoración precisa del aumento de los depósitos de hierro resulta esencial para instaurar un tratamiento óptimo. La medida seriada de la concentración de ferritina sérica es una herramienta de cribado útil para valorar el estado del balance del hierro, pero no predice cuantitativamente de un modo exacto los depósitos de hierro. Cuando el manejo del paciente se basa solo en la ferritina sérica, se puede administrar un tratamiento insuficiente o excesivo de los supuestos depósitos excesivos de hierro. La medida cuantitativa del hierro hepático y cardíaco mediante resonancia magnética constituye un método no invasivo estándar para medir la sobrecarga de hierro en los tejidos; se está estudiando la estimación del hierro pancreático y gonadal. Esta tecnología, junto con el acceso a múltiples quelantes, permite el uso de un tratamiento quelante dirigido en pacientes con una hemosiderosis específica de órgano antes de que se produzca una insuficiencia franca de este. La integración de estas tecnologías de imagen y el tratamiento quelante puede evitar la insuficiencia cardíaca, la diabetes y cualquier otra disfunción orgánica.

La medición cuantitativa del hierro hepático con las técnicas de RM R2 o R2* aprobadas es el mejor indicador de los depósitos totales de hierro corporal y se debería realizar en los pacientes una vez iniciado el tratamiento con transfusiones crónicas. El hierro hepático ayuda a orientar el régimen quelante. La medida cuantitativa del hierro cardíaco, con programas de RM potenciada en T2 cardíacos, habitualmente se inicia a los 10 años, aunque se debe comenzar antes cuando hay sobrecarga de hierro grave o si se desconoce el antecedente de quelación y transfusiones. Puede haber discrepancias entre el hierro cardíaco y hepático porque la velocidad de sobrecarga y descarga en cada tejido es distinta, y por los efectos diferenciales de los quelantes del hierro en la eliminación del hierro específica de órgano.

Tratamiento quelante

El tratamiento quelante del hierro debería iniciarse en cuanto el paciente presente una sobrecarga significativa de este. En general, esto sucede cuando lleva 1 año en tratamiento transfusional y se correlaciona con una ferritina sérica > 1.000 ng/ml y/o una concentración de hierro hepático > 5.000 µg/g de peso seco. Actualmente, la quelación del hierro no está incluida en la ficha técnica en niños menores de 2 años.

Se comercializan tres quelantes de hierro (deferoxamina, deferasirox y deferiprona); todos se diferencian en la vía de administración, la farmacocinética, los efectos adversos y la eficacia. Puede ser necesario el tratamiento quelante combinado cuando hay una elevada carga de hierro. El objetivo global es prevenir las lesiones tisulares inducidas por la hemosiderosis y evitar la toxicidad de la quelación. Para conseguirlo, es precisa una estrecha monitorización de los pacientes. En general, la toxicidad de los quelantes aumenta al reducirse los depósitos de hierro.

La **deferoxamina** es el quelante de hierro más estudiado y muestra unos perfiles de eficacia y seguridad excelentes. Se debe administrar por vía subcutánea o i.v. porque su biodisponibilidad oral es baja y su semivida es inferior a 30 minutos, y esto obliga a administrarla en infusión continua durante, al menos, 8 horas al día, 5-7 días/semana. Se suele empezar con una dosis de 25 mg/kg, que puede aumentarse a 60 mg/kg en los pacientes con sobrecarga grave de hierro. El principal problema de este compuesto es el bajo cumplimiento por la vía de administración difícil y laboriosa. Los efectos secundarios incluyen reacciones cutáneas locales, ototoxicidad, alteraciones retinianas y displasia ósea con acortamiento del tronco.

El **deferasirox**, un quelante del hierro administrado por vía *oral*, se encuentra disponible comercialmente en Estados Unidos. El 70% de los pacientes que se trataban con deferoxamina se ha cambiado a deferasirox, porque se puede administrar por vía oral. La semivida de este compuesto es superior a 16 horas y solo se administra una vez al día. Se dispone de dos formas del fármaco, un comprimido dispersable que se disuelve en agua o zumo y un comprimido con cubierta pelicular. La FDA ha autorizado recientemente una forma en gránulos que se espolvorea sobre alimentos blandos y se ingiere. La dosis depende de la formulación del deferasirox. Para el comprimido dispersable, la dosis inicial suele ser de 20 (mg/kg)/día y se puede incrementar hasta 40 (mg/kg)/día dependiendo de la carga de hierro. La dosis del comprimido con cubierta pelicular y de los gránulos es el 30% menor que la del comprimido dispersable, con una dosis inicial de 14 (mg/kg)/día, que se puede incrementar hasta un máximo de 28 (mg/kg)/día. Los efectos secundarios más frecuentes son síntomas digestivos, que se pueden reducir con el comprimido con cubierta pelicular porque no contiene lactosa ni laureato sódico, que se encuentran en el comprimido dispersable y se cree que son responsables de algunos de los síntomas digestivos. El efecto más grave es la posible lesión renal. Hasta el 30% de los pacientes presenta un incremento transitorio de la creatinina, que puede obligar a realizar modificaciones temporales de la dosis. Este efecto tóxico puede ser más frecuente en pacientes con deshidratación. Los estudios a largo plazo en miles de pacientes no han demostrado una disfunción renal progresiva, aunque se han descrito casos aislados de insuficiencia renal. Además, puede haber transaminitis hepática, con un aumento hasta > 5 veces el límite superior de la normalidad en, aproximadamente, el 8% de los pacientes. Todos los pacientes deben realizarse paneles de bioquímica mensuales y monitorización permanente de la proteinuria.

La **deferiprona**, un quelante de hierro oral, está aprobado en Estados Unidos como fármaco de segunda línea. Su semivida es, aproximadamente, 3 horas y se debe administrar tres veces al día. La dosis inicial es de 75 (mg/kg)/día y se puede aumentar hasta 99 (mg/kg)/día dependiendo del grado de sobrecarga de hierro. La deferiprona, una molécula pequeña, entra de forma eficaz en el tejido cardíaco y puede reducir la hemosiderosis cardíaca con mayor eficacia que otros quelantes. El efecto secundario más grave de este compuesto es la agranulocitosis transitoria, que afecta al 1% de los pacientes y habitualmente en el primer año de tratamiento. Puede provocar la muerte en pocas ocasiones si el paciente no se monitoriza de forma adecuada. El uso de deferiprona requiere una monitorización frecuente del hemograma, habitualmente cada semana durante el primer año de tratamiento. Se debe señalar que se debe suspender el fármaco y se debe medir el recuento de neutrófilos ante cualquier enfermedad febril.

Al aumentar la supervivencia de los pacientes con talasemia, se ha producido un cambio en los objetivos del tratamiento quelante del hierro. El tratamiento agresivo con tratamiento quelante combinado se suele emplear en pacientes con una sobrecarga importante de hierro para prevenir o revertir la disfunción orgánica. La combinación de deferoxamina y deferiprona se emplea de forma habitual en pacientes con un aumento del hierro cardíaco. El tratamiento combinado con deferoxamina y deferasirox o con deferasirox y deferiprona puede ser igual de eficaz en los pacientes con sobrecarga grave de hierro.

Hidroxiurea

La hidroxiurea, un antimetabolito del ADN, incrementa la producción de HbF. Se ha empleado con mejores resultados en la anemia drepanocítica y en algunos casos de talasemia β intermedia. Los estudios en talasemia β mayor son limitados. En muchas regiones del planeta, la hidroxiurea se emplea en los pacientes con talasemia β intermedia. Aunque se observa un aumento de las concentraciones de HbF, no se correlaciona de forma predecible con un aumento de la Hb total en estos pacientes. En general parece producirse un incremento medio de la Hb de 1 g/dl (intervalo: 0,1-2,5 g/dl). El tratamiento con hidroxiurea en la talasemia intermedia se asocia con menor riesgo de úlceras en las piernas, hipertensión pulmonar y hematopoyesis extramedular. La dosis inicial es 10 mg/kg en la talasemia intermedia y se puede aumentar hasta 20 (mg/kg)/día. Los pacientes con talasemia β tienen mayor riesgo de citopenias cuando toman hidroxiurea, lo que puede impedir el aumento de la dosis. Es necesario un seguimiento estrecho del HC con recuento diferencial.

Trasplante de células precursoras hematopoyéticas

El trasplante de células precursoras hematopoyéticas ha curado a más de 3.000 pacientes con talasemia β mayor. En pacientes de bajo riesgo con donante emparentado HLA idéntico, se consigue una supervivencia del 90%, al menos, con una supervivencia libre de episodios del 80%. En general se han utilizado regímenes de acondicionamiento mieloablativos para prevenir el rechazo del injerto y la recaída de la talasemia. La mayoría de los casos de

éxito se han observado en niños menores de 14 años sin depósitos aumentados de hierro ni hepatomegalia que recibieron trasplantes alogénicos de hermanos HLA compatibles, por lo que está indicado ofrecer esta posibilidad a todos los niños que reúnan estas características. Los regímenes de trasplante alternativos adecuados para pacientes sin donante son experimentales y han obtenido grados variables de éxito. Se están investigando métodos de terapia génica y los resultados preliminares con vectores lentivirales han sido prometedores, especialmente en pacientes con genotipos de talasemia β^+ o talasemia β HbE.

Esplenectomía

Puede ser necesaria la esplenectomía en los pacientes talasémicos que desarrollan hiperesplenismo. Estos pacientes presentan una reducción mantenida de la concentración de Hb, acompañada de un incremento de las necesidades transfusionales o no. Sin embargo, la esplenectomía se usa menos como opción terapéutica. Cada vez se reconocen más los efectos adversos graves de la esplenectomía, además del riesgo de infecciones. En la talasemia intermedia, los pacientes a quienes se les ha realizado esplenectomía tienen un aumento muy importante del riesgo de trombosis venosa, hipertensión pulmonar, úlceras en las piernas e infarto cerebral silente en comparación con los no esplenectomizados. Todos los pacientes deberían recibir una vacunación completa contra las bacterias encapsuladas y recibir instrucciones adecuadas para tratar la fiebre. Se debería administrar penicilina profiláctica tras la esplenectomía para prevenir la sepsis y es preciso educar a las familias sobre los riesgos de la fiebre y la sepsis.

Monitorización preventiva de los pacientes con talasemia

Cardiopatía

La cardiopatía es una causa fundamental de muerte en la talasemia. Se deberían monitorizar con ecocardiografías seriadas para valorar la función cardíaca y la presión arterial pulmonar. Es frecuente que aparezca una hipertensión pulmonar en los pacientes con talasemia no dependientes de transfusiones y puede ser indicación para iniciar el tratamiento transfusional. Tras, aproximadamente, 8 años en tratamiento transfusional crónico, puede aparecer hemosiderosis cardíaca y por ello se recomienda realizar estudios de RM potenciada en T2 cardíaca. Los pacientes con hemosiderosis cardíaca y disminución de la fracción de eyeccción cardíaca deben recibir tratamiento quelante combinado intensivo. También se deben realizar electrocardiogramas periódicos después de los 10 años por el riesgo de arritmias por la sobrecarga cardíaca de hierro.

Endocrinopatía

La función endocrina se deteriora de forma progresiva con la edad secundariamente a la hemosiderosis y a las deficiencias nutricionales. El depósito de hierro en los órganos endocrinos y la hipofisis produce múltiples endocrinopatías, incluido hipotiroidismo, déficit de la hormona de crecimiento, retraso puberal, hipoparatiroidismo, diabetes mellitus, osteoporosis e insuficiencia suprarrenal. La monitorización de la disfunción endocrina comienza de forma temprana, a los 5 años aproximadamente, o después de, al menos, 3 años de transfusiones crónicas. En todos los niños se debería monitorizar la talla, el peso, el estadio de la pubertad y la altura sentados dos veces al año. Se deben realizar mediciones de la densidad ósea a partir de la segunda década de la vida por la elevada incidencia de osteopenia. Es precisa una evaluación nutricional. La mayor parte de los pacientes necesitan aporte de vitamina D, vitamina C y zinc. La fertilidad es una preocupación en estos casos y se debería valorar de forma regular.

Apoyo psicosocial

La talasemia supone una alteración importante para la unidad familiar y dificulta mucho el desarrollo normal. Es necesario el asesoramiento anticipativo que tenga en cuenta la cultura y el uso precoz de los servicios de ayuda para la infancia reduce el trauma psicológico del tratamiento. Es obligatorio consultar pronto con los servicios sociales para valorar los aspectos financieros y sociales.

OTROS SÍNDROMES DE TALASEMIA β

Talasemia no dependiente de transfusiones: talasemia β intermedia

Los síndromes de la talasemia β se caracterizan por una menor producción de las cadenas de globina β de HbA. Se han caracterizado más de 200-300 mutaciones de la talasemia β . Estas mutaciones pueden afectar a cualquier paso en la transcripción de los genes de la globina β . Como se ha comentado, la talasemia β^0 es la ausencia de producción de cadenas β normales

y la producción de HbA con mutaciones de β^+ está disminuida. Algunas mutaciones de la talasemia β presentan mutaciones estructurales, como HbE. Otras, como la talasemia $\delta\beta$ y el síndrome de PHHF, son variantes de la talasemia β , que tienen menor producción del gen de la globina β con aumento de la producción compensadora de HbF. Dado que la correlación entre fenotipo y genotipo es variable, los pacientes con talasemia β se clasifican, en gran medida, por su espectro clínico. La talasemia dependiente de transfusiones o talasemia mayor es la más grave. La talasemia no dependiente de transfusiones (talasemia intermedia) incluye un espectro de pacientes que no reciben transfusiones crónicas inicialmente durante la lactancia, pero que pueden recibir algunas esporádicas durante la vida. Las principales características determinantes de estos pacientes es que tienen menos desequilibrio de las cadenas de la globina $\alpha-\beta$ que el encontrado en la talasemia mayor. En ocasiones, los modificadores genéticos alteran la gravedad de las mutaciones primarias y mejoran el equilibrio de las cadenas de globina. La coherencia del rasgo de la talasemia α o los polimorfismos de los promotores de la globina, como BCL11, pueden atenuar la gravedad y llevar a una talasemia no dependiente de transfusiones. La talasemia β HbE es una causa frecuente de talasemia dependiente y no dependiente de las transfusiones. Estos modificadores genéticos secundarios intervienen en la regulación de la gravedad del trastorno. En ocasiones, los pacientes con una mutación única de la talasemia β o con el rasgo de la talasemia β autosómico dominante presentan características clínicas de talasemia intermedia o talasemia no dependiente de transfusiones. Los estudios genéticos de estos pacientes suelen descubrir una coherencia de modificadores genéticos que empeoran el cuadro, como una triplicación del gen de la globina α o una mutación inestable de la globina β .

Los pacientes con una talasemia intermedia tienen una notable eritropoyesis ineficaz, que conduce a una anemia microcítica con una hemoglobina aproximada de 7 g/dl (intervalo: 6-10 g/dl). Estos pacientes presentan algunas complicaciones típicas de los pacientes con talasemia mayor no transfundidos, aunque la gravedad depende de la intensidad de la eritropoyesis ineficaz. Puede aparecer cierto grado de hiperplasia medular, hepatosplenomegalia, seudotumores hematopoyéticos, hipertensión pulmonar, úlceras en las piernas, episodios de trombosis y retraso del crecimiento. Muchos pacientes desarrollan una hemosiderosis secundaria a la absorción digestiva de hierro, que necesita tratamiento quelante. En el canal vertebral puede producirse hematopoyesis extramedular comprimiendo la médula espinal y causando síntomas neurológicos que constituyen una urgencia médica y obligan a tratamiento radioterápico local inmediato para detener la eritropoyesis. Las transfusiones están indicadas en los pacientes con talasemia intermedia que tienen una morbilidad clínica significativa.

En los niños, el rasgo talasémico se diagnostica a menudo, erróneamente, como deficiencia de hierro, ya que ambos diagnósticos producen alteraciones hematológicas similares en el HC. Sin embargo, la prevalencia de la ferropenia es mucho mayor. Una nueva valoración tras la administración de un ciclo corto de hierro es todo lo que se necesita para identificar a los niños que precisan un estudio más profundo. Los niños con rasgo talasémico β mostrarán una amplitud de distribución eritrocitaria persistentemente normal y un volumen corpuscular medio (VCM) reducido, mientras que los pacientes con una deficiencia de hierro desarrollan un aumento de la amplitud de distribución de los eritrocitos (ADE) con el tratamiento. En el análisis de la Hb, los pacientes con rasgo talasémico β tienen concentraciones elevadas de HbA y aumentos variables de la HbF. Existen formas «silentes» de rasgo talasémico β y, si los antecedentes familiares son sospechosos, deberá realizarse un estudio más profundo.

SÍNDROMES DE TALASEMIA α

La talasemia α se debe a los mismos procesos evolutivos que produjeron la talasemia β y la drepanocitosis. Los lactantes se identifican en el periodo neonatal por la mayor producción de hemoglobina de Bart (γ_4) durante la vida fetal y su presencia en el momento del nacimiento. Los síndromes de talasemia α se presentan con mayor frecuencia en el Sudeste asiático. En la talasemia α son frecuentes las mutaciones de delección. Además de estas mutaciones por delección, existen también mutaciones del gen de la globina α no asociadas a delección, de las que la más frecuente es la Constant Spring ($\alpha^{CS}\alpha$); estas mutaciones causan una anemia y un cuadro clínico más graves que las mutaciones por delección. Normalmente existen 4 genes de la globina α . Los distintos fenotipos de la talasemia α se producen principalmente porque existe una delección de uno (talasemia α^+) o ambos (talasemia α^0) genes de la globina α en cada uno de estos dos loci.

La delección de un gen de la globina α (rasgo silente) no puede identificarse hematológicamente. No se observan alteraciones en el VCM ni en la hemoglobina corpuscular media (HCM). Los portadores de esta delección suelen diagnosticarse después de tener un hijo con una delección de 2 genes o HbH (β_4), pero algunos programas de cribado neonatal han publicado incluso

concentraciones bajas de HbBart. En el periodo neonatal, la concentración de hemoglobina de Bart es generalmente <3%. La delección de un gen de la globina α es frecuente en los afroamericanos.

La delección de 2 genes de la globina α produce el rasgo talasémico α . Los alelos de la globina α pueden perderse en forma *trans-* ($-/\alpha$) o *cis-* (α/α^{SEA}). Las mutaciones *cis* o *trans* se pueden combinar con otras mutaciones y dar lugar a una HbH o talasemia α mayor. En los pacientes africanos o de ascendencia africana, la delección del gen de la globina α más frecuente es la *trans*, mientras que en los pacientes asiáticos o del área mediterránea, la delección más frecuente es la *cis*.

El **rasgo talasémico α** (ausencia de dos genes de la globina α) se manifiesta como una anemia microcítica que puede confundirse con una anemia ferropénica (v. fig. 489.5F). El análisis de la Hb es normal, excepto durante el periodo neonatal, cuando la Hb Bart es habitualmente <8%, pero >3%. En los niños con delección de dos genes de la globina α se diagnostica por error déficit de hierro, debido a la presencia de una disminución del VCM y de la HCM. La forma más sencilla de distinguir entre el déficit de hierro y el rasgo talasémico α es la obtención de un estudio exhaustivo de la dieta. Los niños con anemia ferropénica a menudo siguen una dieta baja en hierro y beben una cantidad significativa de leche de vaca. La administración de un ciclo corto de suplementos de hierro junto al control de los parámetros eritrocitarios puede confirmar el diagnóstico de anemia ferropénica. Si los dos progenitores de un niño diagnosticado de rasgo de la talasemia α son portadores en la conformación *cis*, tendrán riesgo de sufrir una hidropesía fetal en un embarazo futuro. Por ello está indicado el cribado familiar y el asesoramiento genético.

La delección de tres genes de la globina α establece el diagnóstico de enfermedad por HbH. Una forma más grave de la enfermedad por HbH se puede deber a una mutación sin delección de la globina α combinada con la delección de dos genes. La HbH Constant Spring ($-\alpha/\alpha,\alpha^{CS}$) es el tipo más frecuente de enfermedad por HbH no asociada a delección.

En California, donde reside una extensa población asiática, aproximadamente 1/10.000 de todos los recién nacidos padece enfermedad por HbH. La forma más sencilla de diagnosticar esta enfermedad es durante el periodo neonatal, cuando existe exceso de tetrámeros $\gamma\gamma$ y la concentración de Hb Bart suele ser >25%. Es útil realizar estudios paternos. En etapas más avanzadas de la infancia, existe un exceso de tetrámeros de cadenas de globina β que producen la síntesis de HbH. El diagnóstico definitivo de la enfermedad por HbH precisa el análisis del ADN. El azul de cresilo brillante puede teñir la HbH, pero rara vez se utiliza para el diagnóstico. Los pacientes con enfermedad por HbH presentan una microcitosis importante, anemia, esplenomegalia leve y, en ocasiones, ictericia escleral o coletistas. La transfusión crónica no suele emplearse como parte del tratamiento, ya que la concentración de Hb es de 7-11 g/dl, con un VCM de 51-73 fl, pero pueden ser necesarias transfusiones intermitentes por una anemia progresiva. Los pacientes con enfermedad por HbH sin delecciones tienen más probabilidad de requerir transfusiones que los pacientes que tienen enfermedad por HbH por delecciones.

La delección de los cuatro alelos del gen de la globina α provoca una intensa anemia durante la vida intrauterina, con **hidropesía fetal** asociada; para que el feto sobreviva, debe existir un gen de globina ζ . Al nacer, no existe ninguna hemoglobina normal (predomina la de Bart, con cantidades menores de Gower 1, Gower 2 y Portland). Las transfusiones intrauterinas pueden rescatar al feto, pero a menudo se producen malformaciones congénitas y retraso del neurodesarrollo. Los lactantes con talasemia α mayor tendrán dependencia de transfusiones durante toda la vida y el trasplante de células precursoras hematopoyéticas es el único tratamiento curativo.

El tratamiento de la enfermedad por HbH necesita una monitorización mantenida del crecimiento y la disfunción orgánica. Están indicados los suplementos dietéticos con folato y multivitamínicos sin hierro. Los pacientes más mayores pueden presentar una reducción de la densidad ósea con deficiencia de vitamina D y calcio. Los suplementos de vitamina D están indicados si su concentración es baja y se debe fomentar una ingesta adecuada de calcio con la alimentación para mejorar la salud ósea. Se deberían evitar los suplementos de hierro porque los pacientes tienen riesgo de presentar sobrecarga de hierro. Se pueden producir necesidades intermitentes de transfusiones durante las infecciones intercurrentes, sobre todo en la HbH no asociada a delección. En ocasiones está indicada la esplenectomía y, dado el alto riesgo de trombosis tras la esplenectomía, se debería plantear la administración de ácido acetilsalicílico u otro antiocoagulante tras su realización. La hemosiderosis, secundaria a la absorción digestiva de hierro o la exposición a transfusiones, puede aparecer en los pacientes de mayor edad y necesitar tratamiento quelante. Puesto que la HbH es una hemoglobina inestable sensible al daño oxidativo, se deberían evitar los fármacos oxidantes. Hay que reconocer a las parejas con riesgo de hidropesía fetal y ofrecerles el diagnóstico molecular en el tejido fetal

obtenido en fases precoces del embarazo. En las fases posteriores de este, la transfusión intrauterina puede mejorar la supervivencia fetal, pero los supervivientes necesitarán transfusiones crónicas o un trasplante de médula ósea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 490

Defectos enzimáticos

490.1 Deficiencia de piruvato cinasa

Amanda M. Brandow

La anemia hemolítica congénita se produce en personas homocigotas o heterocigotas compuestas para unos genes autosómicos recesivos que causan o bien una marcada reducción en la piruvato cinasa (PK) eritrocitaria (ERI) o la producción de una enzima anormal con actividad disminuida, que condiciona un trastorno en la conversión del fosfoenolpiruvato en piruvato. En los hematíes se altera la generación de trifosfato de adenosina (ATP) en este paso y se encuentran concentraciones bajas de ATP, piruvato y la forma oxidada del dinucleótido de nicotinamida-adenina (NAD⁺) (fig. 490.1). La concentración de 2,3-difosfoglicerato está aumentada; este isómero facilita la liberación de oxígeno a partir de la hemoglobina, pero inhibe la hexocinasa y las enzimas del cortocircuito de la hexosa monofosfato. Además, se aprecia una disminución inexplicada de la suma de los nucleótidos de adenina (ATP, difosfato de adenosina y monofosfato de adenosina) y piridina (NAD⁺ y la forma reducida del NAD), lo que altera aún más la glucólisis. Como consecuencia de la disminución del ATP, los eritrocitos no pueden mantener su contenido de potasio y agua, y se convierten en células rígidas con una esperanza de vida considerablemente menor.

ETIOLOGÍA

En los mamíferos existen dos genes de la PK, pero en los ERI solo se expresa *PKLR*. El gen humano *PKLR* se encuentra en el cromosoma 1q21 y se han descrito más de 180 mutaciones en este gen estructural, que codifica una proteína de 574 aminoácidos que forma un tetrámero funcional. Estas mutaciones pueden ser sin sentido, de unión o alteraciones de inserción-delección y existe alguna correlación con el tipo, la localización y la sustitución de aminoácidos con la gravedad de la enfermedad. Casi todos los afectados son heterocigotos compuestos en los que existen dos defectos distintos del gen de la PK. Es muy probable que la variabilidad de la gravedad clínica se deba a la gran cantidad de combinaciones posibles. Las mutaciones 1456 C a T y 1529 G a son las mutaciones más frecuentes en la población de raza blanca.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRUEBAS DE LABORATORIO

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de PK oscilan desde una anemia hemolítica neonatal grave hasta una hemólisis leve y bien compensada que se manifiesta durante la vida adulta (tabla 490.1). En el periodo neonatal puede aparecer ictericia y anemia graves, y se han descrito casos de quernicteo. En los niños mayores y en los adultos, la gravedad de la hemólisis es variable, con valores de hemoglobina (Hb) de 8 a 12 g/dl asociados a cierta palidez, ictericia y esplenomegalia. Los recuentos de reticulocitos a menudo muestran una elevación extrema, que refleja la grave hemólisis continua. Los pacientes que presentan estos hallazgos no suelen precisar transfusiones. Una forma grave de la enfermedad tiene una incidencia relativamente alta en la población amish del Medio Oeste de Estados Unidos. El déficit de PK puede proporcionar protección contra el paludismo falciparum.

El elevado recuento reticulocitario se refleja como policromatofilia y ligera macrócitosis. Los esferocitos son raros, pero pueden observarse algunos piencitos espiculados. El diagnóstico se basa en la demostración de una marcada reducción de la actividad de la PK eritrocitaria o de un aumento de la constante de disociación de Michaelis-Menten (K_m) por su sustrato, el fosfoenolpiruvato (variante con K_m elevada). Las demás actividades enzimáticas eritrocitarias son normales o están elevadas, como reflejo de la reticulocitosis. No se observan alteraciones de la hemoglobina. La actividad PK es normal en los leucocitos (LEU), por lo que han de ser eliminados cuidadosamente de los hemolisados de ERI para que la medición de la actividad PK sea

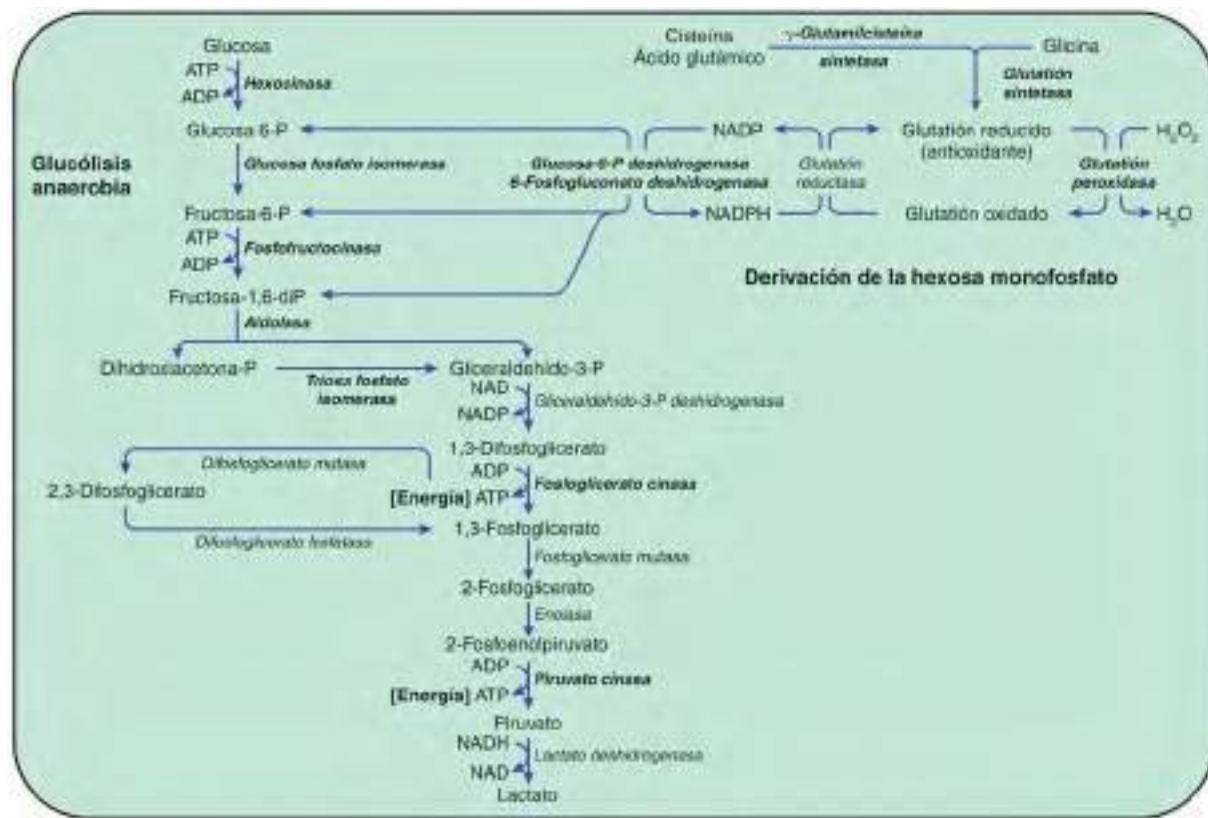


Fig. 490.1 Metabolismo de los eritrocitos: vías de la glucólisis y de la hexosa monofosfato. Las deficiencias enzimáticas con asociación demostrada a hemólisis se muestran en **negrita**. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; NADP, dinucleótido de nicotinamida-adenina fosfato; NADPH, forma reducida del NADP.

Tabla 490.1 Variantes de la hexocinasa asociadas a anemia hemolítica

		MANIFESTACIONES		PROPIEDADES DE LA HEXOCINASA DE LOS ERI			
CLÍNICA	Herencia	Anemia	Otros	Actividad	Alteraciones cinéticas	Estabilidad	Movilidad
—	+	Malformaciones congénitas		13-24*	0	—	—
Recesiva	++			15-20*	+	Normal	Anormal
Recesiva	++			16*	0	—	Anormal
Recesiva	+++	Hidropesía fetal		17			
Recesiva	+			20*	0	Normal	Normal
Recesiva	++	Baja actividad de la HK plaquetaria y de fibroblastos		20*	0	Baja	Normal
Recesiva	++	Baja actividad de la HK plaquetaria		25*	+	Normal	Anormal
Recesiva	+			25*	0	Baja	Normal
Dominante	+	Esferocitos, ovalocitos		30*	0	Baja	Normal
Recesiva	+	Retrasos del desarrollo y cognitivos		45 [†]	+	Normal	Normal
Recesiva	+			50*	0	Normal	Normal
—	+	Malformaciones congénitas		33*	+	—	—
Recesiva	+			40-53*	+	Baja	Normal
—	+			50*	+	—	—
				53			
Dominante	+			45-91 [†]	+	Normal	Anormal
Dominante	++	Baja actividad de la HK LEU		75*	+	Normal	Anormal
Recesiva	±			77 [†]			

*Actividad enzimática máxima ($V_{\text{máx}}$) comparada con la de los controles con reticulocitosis.

[†]Actividad enzimática máxima ($V_{\text{máx}}$) comparada con la de los eritrocitos normales.

fiable. Los portadores heterocigotos muestran una reducción moderada de la actividad PK.

TRATAMIENTO

En la hiperbilirrubinemia de los recién nacidos puede estar indicada la fototerapia y la exanguinotransfusión. Las transfusiones de concentrado de hematíes son necesarias cuando la anemia es grave u ocurren crisis aplásicas. Si la gravedad de la anemia es constante y el paciente necesita transfusiones frecuentes, puede ser necesaria la quelación de hierro. Debe valorarse la esplenectomía después de los 5-6 años para reducir la necesidad de transfusiones y minimizar la sobrecarga de hierro. La esplenectomía no es curativa, pero tras ella se produce a menudo un llamativo ascenso de la concentración de Hb y de los recuentos eritrocitarios (30-60%). Se han descrito casos de muerte por sepsis neumocócica fulminante tras la extirpación del bazo, lo que indica la necesidad de vacunación contra los microorganismos encapsulados antes de la esplenectomía y la administración de una profilaxis con penicilina después de esta. La esplenectomía también se ha asociado a trombosis e hipertensión pulmonar. Se debe sospechar litiasis biliar en todos los pacientes con anemia hemolítica congénita y dolor abdominal recurrente. Actualmente, no hay ningún tratamiento curativo; se está estudiando un activador farmacológico de la PK en ensayos clínicos en fases tempranas. La evolución natural de la enfermedad es limitada y actualmente se está estudiando con un registro internacional.

490.2 Otras deficiencias de enzimas glucolíticas

Amanda M. Brandow

Se han descrito anemias hemolíticas crónicas no esferocíticas de gravedad variable asociadas a deficiencias de otras enzimas de la vía glucolítica, como la hexocinasa, la glucosa fosfato isomerasa y la aldolasa, todas ellas heredadas de forma autosómica recesiva. La **deficiencia de fosfofructocinasa** afecta, sobre todo, a los judíos asquenazies en Estados Unidos y conlleva hemólisis asociada a una miopatía clasificada como **glucogenosis de tipo VII** (v. cap. 105.1). Desde el punto de vista clínico, la anemia hemolítica se complica con debilidad muscular, intolerancia al esfuerzo, calambres y, a veces, miogloburia. Los análisis enzimáticos de la fosfofructocinasa indican concentraciones bajas tanto en los hematíes como en el músculo.

La **deficiencia de triosa fosfato isomerasa** es una enfermedad autosómica recesiva que afecta a muchos sistemas. Los pacientes desarrollan anemia hemolítica, alteraciones cardíacas y afectación de la motoneurona inferior y del haz piramidal, con o sin signos de afectación cerebral. Suelen morir durante la primera infancia. El gen de la triosa fosfato isomerasa se encuentra en el cromosoma 12 y ha sido clonado y secuenciado.

La **fosfoglicerato cinasa (PGK)** es el primer paso generador de ATP en la vía de la glucólisis. Se han descrito, al menos, 23 familias con deficiencia de esta enzima, que es la única enzima glucolítica que se transmite en el cromosoma X. Los varones afectados pueden mostrar alteraciones extrapiramidales, miopatía, convulsiones y un retraso mental variable junto a la anemia hemolítica. Nueve pacientes japoneses tenían síntomas neurológicos o miopáticos con hemólisis, 6 presentaban solo hemólisis, 7 tenían síntomas solo neurológicos o miopáticos, y 1 era asintomático. El gen de la PGK es especialmente grande y comprende 23 kb; puede tener varias anomalías genéticas, entre ellas sustituciones de nucleótidos, delecciones y mutaciones de aminoácido invertidas y por división, que pueden producir deficiencias de la enzima.

DEFICIENCIAS ENZIMÁTICAS DE LA VÍA DE LA HEXOSA MONOFOSFATO

La función más importante de la vía de la hexosa monofosfato consiste en mantener el glutatión en su estado reducido (GSH) como protección contra la oxidación de los ERI (v. fig. 490.1). Alrededor del 10% de la glucosa captada por los ERI pasa por esta vía para producir la forma reducida del dinucleótido de NAD fosfato (NADPH) necesaria para la conversión del glutatión oxidado en GSH. El mantenimiento del GSH es esencial para la inactivación fisiológica de los compuestos oxidantes que, como el peróxido de hidrógeno, son generados en los eritrocitos. Si disminuye el glutatión o cualquier otra sustancia o enzima necesarias para el mantenimiento del estado reducido, los grupos SH de la membrana eritrocitaria se oxidarán y la

hemoglobina se desnaturalizará, e incluso puede precipitar en los hematíes para formar las inclusiones denominadas **cuerpos de Heinz**. Una vez formados estos cuerpos, se produce una hemólisis aguda secundaria a la lesión causada por la hemoglobina precipitada en la membrana eritrocitaria, el agente oxidante y la acción del bazo. A continuación, los hematíes alterados se retiran rápidamente de la circulación.

490.3 Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y otras deficiencias relacionadas

Amanda M. Brandow

La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es la enfermedad más frecuente de las que afectan a las enzimas de la vía de la hexosa monofosfato y es responsable de dos síndromes clínicos, una anemia hemolítica aguda episódica y una anemia hemolítica crónica espontánea no esferocítica. Las manifestaciones más frecuentes son la ictericia neonatal y la anemia hemolítica aguda episódica, inducida por infecciones, algunos fármacos y, más rara vez, por ciertas habas. Esta deficiencia ligada al cromosoma X afecta a más de 400 millones de personas en todo el mundo y representa el 4,9% de la prevalencia global. La distribución global de esta enfermedad es similar a la del paludismo, lo que supone un ejemplo de «polimorfismo equilibrado», en el que se produce una ventaja evolutiva de resistencia al paludismo falciparum en las mujeres heterocigotas que contrarresta el pequeño efecto negativo de los varones hemocigotos afectados.

La deficiencia se debe a la transmisión hereditaria de alguno del gran número de alelos anormales del gen responsable de la síntesis de la proteína G6PD. Se han descrito alrededor de 140 mutaciones en el gen responsable de la síntesis de la proteína G6PD. Existe una base de datos accesible a través de una página web (www.bioinf.org.uk/g6pd). La figura 490.2 muestra algunas de las mutaciones que producen hemólisis episódica frente a crónica. Los casos más leves son los debidos a mutaciones cercanas al extremo *amino* de la molécula de G6PD, mientras que la anemia hemolítica crónica no esferocítica se asocia con mutaciones agrupadas cerca del extremo *carboxilo*. La enzima normal presente en la mayor parte de la población es la G6PD B+ y en la población afroamericana es frecuente una variante normal designada G6PD A+.

ANEMIA HEMOLÍTICA AGUDA EPISÓDICA O INDUCIDA

Etiología

La G6PD cataliza la conversión de glucosa-6-fosfato a ácido 6-fosfoglucónico. Esta reacción produce NADPH, que mantiene el GSH (glutatión en su estado funcional reducido; v. fig. 490.1). El GSH proporciona protección

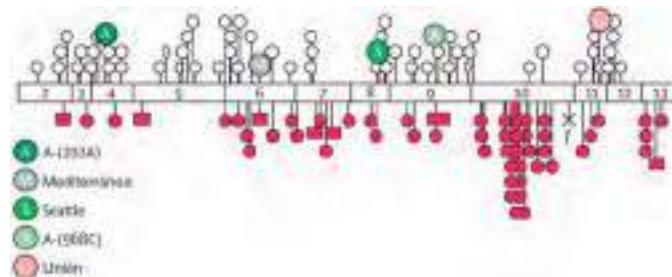


Fig. 490.2 Mutaciones más frecuentes en la secuencia de codificación del gen G6PD. Los exones se muestran como cuadrados numerados. Los círculos blancos representan mutaciones que producen variantes de las clases II y III. Los círculos de color representan mutaciones esporádicas que producen variantes graves (clase I). Las elipses blancas representan mutaciones que producen variantes de clase IV. Cruz, mutación finalizadora; cuadrado de color, delección pequeña; f, mutación del sitio de ayuste. 202A y 968C son los dos sitios se sustitución de bases en la G6PD-A. (De Cappellini MD, Fiorelli G: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, Lancet 371:64-74, 2008.)

contra amenazas oxidativas por parte de ciertos fármacos e infecciones, que de otro modo producirían la precipitación de la hemoglobina (cuerpos de Heinz) o dañarían la membrana eritrocitaria.

La síntesis de la G6PD de los hematíes depende de un gen situado en el cromosoma X. Por tanto, las mujeres heterocigotas tienen una actividad enzimática intermedia y poseen dos poblaciones de hematíes: una normal y la otra con deficiencia de la actividad de G6PD. Puesto que presentan menos células susceptibles, la mayoría de las mujeres heterocigotas no experimentan hemólisis clínica cuando se exponen a fármacos oxidantes. En raras ocasiones, la mayor parte de los eritrocitos de las mujeres heterocigotas son deficientes en G6PD ya que la inactivación del cromosoma X normal es aleatoria y en ocasiones se encuentra exagerada (hipótesis de Lyon-Beutler).

Por tanto, las enfermedades que afectan a esta enzima son más frecuentes en los varones que en las mujeres. Alrededor del 13% de los varones afroamericanos tiene una enzima mutante (**G6PD A⁻**), con deficiencia de actividad G6PD (5-15% en relación con los valores normales). Los italianos, griegos y otros grupos étnicos mediterráneos, de Oriente Medio, África y Asia muestran también una gran incidencia, que oscila entre el 5 y el 40%, de una variante designada **G6PD B⁻ (G6PD mediterránea)**. En estas variantes, la actividad G6PD de las mujeres homocigotas o de los varones hemicigotos es <5% del valor normal. Por tanto, el defecto es *menos grave* en los norteamericanos descendientes de africanos que en los de ascendencia europea. En alrededor del 5% de la población china se identifica una tercera enzima mutante con importante reducción de la actividad (**G6PD cantonesa**).

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con deficiencia de G6PD se encuentran asintomáticos, sin manifestaciones clínicas de la enfermedad a no ser que se desencadenen por infecciones, fármacos o la ingesta de habas. La hemólisis se produce típicamente a las 24-48 horas de la ingesta de sustancias con **propiedades oxidantes**. En los casos graves, aparecen hemoglobinuria e ictericia y la concentración de Hb puede caer rápidamente. Los fármacos que producen hemólisis en estos pacientes son la aspirina, las sulfamidas, la rasburicasa y los antipalúdicos, como la primaquina (tabla 490.1). El grado de hemólisis varía según el agente desencadenante, la cantidad ingerida y la gravedad de la deficiencia enzimática. En algunos pacientes, la ingestión de habas también puede producir un síndrome hemolítico agudo denominado **fabismo**. Las habas contienen divicina, isouramil y convicina, que, en último término, producen peróxido de hidrógeno y otros productos reactivos del oxígeno. El fabismo se asocia con mayor frecuencia a la variante G6PD B⁻.

Tabla 490.2 Agentes desencadenantes de hemólisis en la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

FÁRMACOS	Otros
Antibacterianos	Acetanilida
Sulfamidas	Análogos de la vitamina K
Ciprofloxacino	Azul de metileno
Moxifloxacino	Azul de toluidina
Norfloxacino	Probenecid
Oflaxacino	Ácido acetilsalicílico
Dapsone	Fenazopiridina
Trimetoprima-sulfametoxyzol	Rasburicasa
Ácido nalidíxico	
Cloranfenicol	
Nitrofurantoína	
Antipalúdicos	PRODUCTOS QUÍMICOS
Primaquina	Fenilhidracina
Pamaquina	Benceno
Cloroquina	Naftaleno (bolas de naftalina)
Quinacrina	2,4,6-Trinitrotolueno
Antihelmínticos	ENFERMEDADES
β-Naftol	Acidosis diabética
Estibofén	Hepatitis
Niridazol	Sepsis

De Asselin BL, Segel GB: En Rakel R, editor: Conn's current therapy, Philadelphia, 1994, WB Saunders, p 341.

En la variante A⁻ disminuye la estabilidad del dímero plegado de proteína, defecto que se acentúa con la edad de los ERI. La hemólisis disminuye a medida que los eritrocitos más antiguos son destruidos, incluso aunque se siga administrando el fármaco. Esta recuperación se debe al hecho de que la enzima con labilidad dependiente de la edad es abundante y más estable en los hematíes más jóvenes (fig. 490.3). La reticulocitosis asociada hace que se compense el proceso hemolítico, por lo que la hemoglobina puede encontrarse levemente reducida a pesar de la exposición continuada al agente desencadenante.

La deficiencia de G6PD puede producir hemólisis en el periodo neonatal. En la deficiencia de G6PD de tipo A⁻ se ha observado hemólisis espontánea e hiperbilirrubinemia en los prematuros. Los recién nacidos con variedades de G6PD B⁻ y G6PD cantonesa pueden presentar hiperbilirrubinemia e incluso querníctero. Los neonatos en los que coexiste la deficiencia de G6PD y una mutación del promotor de la uridina difosfato-glucurónil transferasa (UGT1A1), observada en el **síndrome de Gilbert**, presentan una ictericia neonatal más grave. Cuando una gestante toma fármacos oxidantes, puede transmitirlos a un feto con deficiencia de G6PD y provocar anemia hemolítica e ictericia que se manifiesten en el momento del nacimiento.

Pruebas de laboratorio

La aparición de una hemólisis aguda generalmente provoca una caída muy rápida de la Hb y del hematocrito. Si el episodio es grave, las proteínas de unión con la hemoglobina, como la haptoglobina, se saturarán y aparecerá

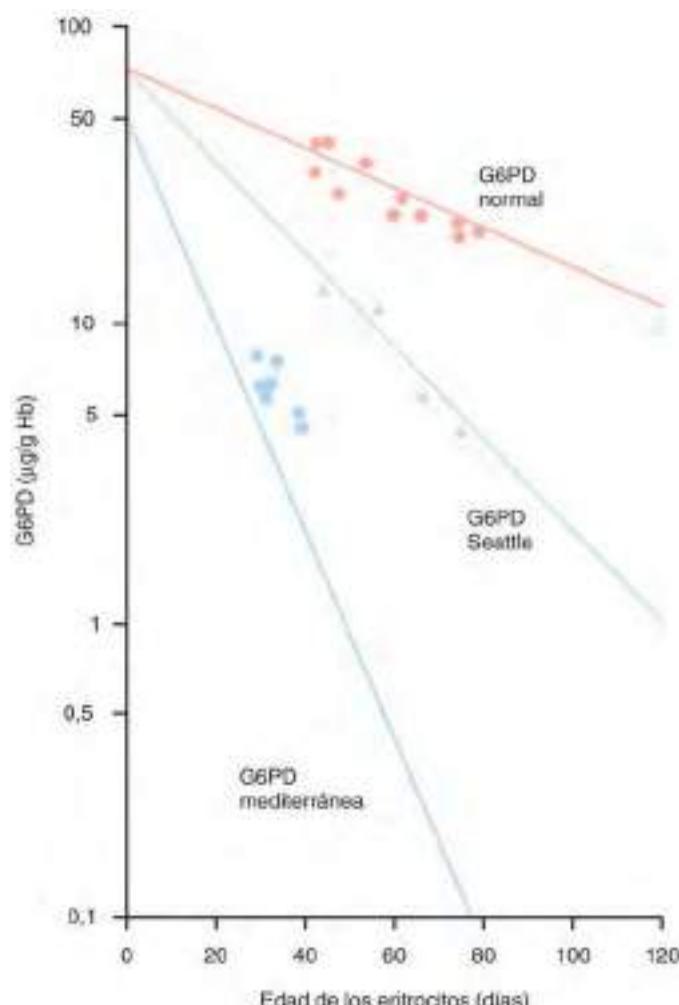


Fig. 490.3 El principal mecanismo de la deficiencia de G6PD en los ERI es la inestabilidad *in vivo* de la enzima mutante. Para muchas variantes de la G6PD, como las dos que se estudian en este caso, es esencialmente la aceleración de un proceso que normalmente tiene lugar con el envejecimiento de los ERI en la circulación. Hb, hemoglobina. (Adaptada de Morelli A, Benatti U, Gaetani GF, et al: Biochemical mechanisms of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, Proc Natl Acad Sci USA 75:1979-1983, 1978.)

hemoglobina libre en el plasma y, más tarde, en la orina. Las extensiones no teñidas o con tinción supravital de los ERI revelan hemoglobina precipitada o cuerpos de Heinz. Las inclusiones eritrocitarias no son visibles en las extensiones teñidas con Wright. Las células que contienen estas inclusiones dejan de verse después de los primeros 3 o 4 días de evolución de la enfermedad, ya que son eliminadas con rapidez de la circulación. Además, en las extensiones sanguíneas pueden observarse eritrocitos que parecen tener un mordisco en la periferia («células mordidas») y **policromasias** (hematíes más grandes, azulados), signos que representan reticulocitosis (fig. 490.4).

Diagnóstico

El diagnóstico depende de la demostración directa o indirecta de la disminución de la actividad de G6PD en los eritrocitos. Con la medición directa se identifican actividades enzimáticas $\leq 10\%$ en comparación con los valores normales; la reducción de la actividad es mayor en los descendientes de europeos y en los asiáticos que en los estadounidenses de ascendencia africana. Las pruebas de detección selectiva satisfactorias dependen de la decoloración del azul de metileno, de la reducción de la metahemoglobina o de la fluorescencia del NADPH. Inmediatamente después del episodio hemolítico, las células predominantes son los reticulocitos y los hematíes jóvenes. En la variante A⁻ (africana), estas células jóvenes poseen una actividad enzimática significativamente mayor que las células más viejas. Por tanto, puede ser preciso diferir el estudio algunas semanas para demostrar una reducción diagnóstica de la actividad enzimática. El diagnóstico puede sospecharse cuando la actividad de la G6PD se encuentra en el límite bajo de la normalidad y asociada a un elevado recuento eritrocitario. Las variantes de G6PD pueden detectarse también con electroforesis y análisis molecular. Se debería plantear una deficiencia de G6PD en todos los pacientes neonatales con hiperbilirrubinemia y actividad de G6PD en el límite inferior.

Prevención y tratamiento

La medida terapéutica más importante es la prevención de la hemólisis. Siempre que sea posible, antes de administrar un fármaco oxidante a los varones pertenecientes a grupos étnicos con incidencia elevada de deficiencia de G6PD (p. ej., griegos, italianos del sur, judíos sefardíes, filipinos, chinos del sur, estadounidenses descendientes de africanos y tailandeses), deberá haberse descartado este defecto. Las dosis habituales de aspirina y trimetoprima-sulfametoxazol no producen hemólisis clínicamente importante en la variante A⁻. La aspirina administrada en las dosis utilizadas para tratar la fiebre reumática aguda (60-100 mg/kg/24 h) puede provocar un episodio hemolítico grave. También se deben realizar pruebas para detectar

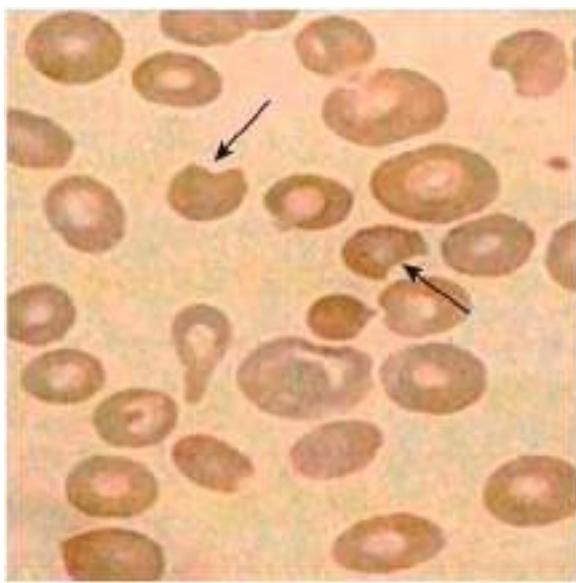


Fig. 490.4 Cambios morfológicos en los eritrocitos (anisopoiquilocitosis, células mordidas) durante la hemólisis aguda en un paciente con déficit de G6PD. Las flechas señalan las células mordidas. La anisopoiquilocitosis consiste en la presencia de eritrocitos con alteraciones en su forma o tamaño. (De Cappellini MD, Fiorelli G: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, Lancet 371:64-74, 2008.)

la deficiencia de G6PD en los lactantes con ictericia neonatal grave que pertenecen a estos grupos étnicos, debido al riesgo superior que tienen de presentar esta enfermedad. Ante un cuadro de hemólisis grave pueden ser necesarias las transfusiones, aunque lo habitual es que el paciente se recupere al retirar el agente oxidante.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS CRÓNICAS ASOCIADAS A DEFICIENCIAS DE G6PD O A FACTORES RELACIONADOS

En algunos casos de deficiencias importantes de G6PD causadas por variantes de la enzima, en especial asociadas a defectos de la cantidad, la actividad o la estabilidad, se han descrito **anemias hemolíticas crónicas no esferocíticas**. Los defectos genéticos que conducen a la hemólisis crónica se encuentran localizados, sobre todo, en la región del lugar de unión del NAPD, cerca del extremo carboxilo de la proteína (v. fig. 490.2). Estos defectos son las variantes Loma Linda, Tomah, Iowa, Beverly Hills, Nashville, Riverside, Santiago de Cuba y Andalus. Las personas con deficiencia de G6PD B⁻ tienen, a veces, hemólisis crónica y su proceso hemolítico puede agravarse tras la ingestión de fármacos oxidantes. El valor de la esplenectomía en estas formas de hemólisis crónica es muy escaso.

Otros defectos enzimáticos pueden alterar la regeneración del GSH como un «cárter» oxidante (v. fig. 490.1). Se ha descrito una anemia crónica no esferocítica leve asociada a disminución del GSH eritrocitario por deficiencias de γ -glutamilcisteína sintetasa o de GSH sintetasa. La deficiencia de 6-fosfogluconato deshidrogenasa también se asocia sobre todo a hemólisis provocada por fármacos y en los recién nacidos se ha relacionado la hemólisis con hiperbilirrubinemia con una deficiencia de GSH peroxidasa.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 491

Anemias hemolíticas secundarias a factores extracelulares: anemias hemolíticas inmunitarias

Amanda M. Brandow

ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNITARIAS

Varios agentes extrínsecos y enfermedades pueden favorecer la destrucción prematura de los eritrocitos (ERI). Entre los mejor definidos se encuentran los anticuerpos asociados a las anemias hemolíticas inmunitarias. La clave para el diagnóstico de este grupo de enfermedades es una prueba de antíglobulina directa (Coombs) positiva, que detecta el revestimiento de inmunoglobulinas o de componentes del complemento sobre la superficie de los ERI. La enfermedad hemolítica inmunitaria más importante en pediatría es la **enfermedad hemolítica neonatal** (eritroblastosis fetal), causada por el paso transplacentario de anticuerpos maternos activos contra los ERI del feto, es decir, una anemia hemolítica isoautoinmunitaria (v. cap. 124.2).

Existen otras diversas anemias hemolíticas que son de origen **autoinmunitario** (tabla 491.1) y que pueden ser idiopáticas o relacionadas con diversas infecciones (virus de Epstein-Barr, rara vez VIH, citomegalovirus y micoplasma), con enfermedades de origen inmunitario (lupus eritematoso sistémico [LES], artritis reumatoide), con inmunodeficiencia (agammaglobulinemia, trastornos linfoproliferativos autoinmunitarios y disgammaglobulinemias), con neoplasias (linfoma, leucemia y enfermedad de Hodgkin) y con fármacos (metildopa, L-dopa). Otros medicamentos (penicilinas, cefalosporinas) producen una hemólisis debida a «anticuerpos dependientes del fármaco» (es decir, anticuerpos dirigidos contra el fármaco y, en algunos casos, también contra抗原s de la membrana eritrocitaria).

ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNITARIAS ASOCIADAS A ANTICUERPOS «CALENTES»

Etiología

En las anemias hemolíticas autoinmunitarias, los autoanticuerpos se dirigen contra los antígenos de la membrana de los eritrocitos, pero la patogenia de la inducción de dichos anticuerpos es dudosa. El autoanticuerpo podría deberse a una respuesta inmunitaria incorrecta contra un antígeno eritrocitario u otro epítopo antigenóico similar a un antígeno eritrocitario, fenómeno conocido como *mimetismo molecular*. También es posible que un agente infeccioso altere la membrana del hematíe y la convierta en antigénica o «extraña» para el huésped. Los anticuerpos suelen reaccionar contra *epítops* (antígenos) que son «públicos» o comunes a todos los eritrocitos humanos como, por ejemplo, las proteínas Rh.

En la mayoría de los casos de **hemólisis por anticuerpos calientes** no puede encontrarse ninguna causa subyacente y se habla de enfermedades **primarias** o idiopáticas (v. tabla 491.1). Si la hemólisis autoinmunitaria

Tabla 491.1

Enfermedades caracterizadas por destrucción eritrocitaria de tipo inmunitario

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNITARIA CAUSADA POR AUTOANTICUERPOS QUE REACCIONAN A ALTAS TEMPERATURAS

Primaria (idiopática)

Secundaria

Trastornos linfoproliferativos

Enfermedades del tejido conjuntivo (sobre todo, lupus eritematoso sistémico)

Neoplasias no linfoides (p. ej., tumores ováricos)

Enfermedades inflamatorias crónicas (p. ej., colitis ulcerosa)

Inmunodeficiencias

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNITARIA CAUSADA POR AUTOANTICUERPOS QUE REACCIONAN A BAJAS TEMPERATURAS (SÍNDROMES HEMOLÍTICOS CRIOPÁTICOS)

Enfermedad por aglutininas frías primaria (idiopática)

Enfermedad por aglutininas frías secundaria

Trastornos linfoproliferativos

Infecciones (*Mycoplasma pneumoniae*, virus de Epstein-Barr)

Hemoglobulinuria paroxística por frío

Primaria (idiopática)

Síndromes virales (lo más frecuente)

Sífilis congénita o terciaria

ANEMIA HEMOLÍTICA INMUNITARIA INDUCIDA POR FÁRMACOS (v. tabla 491.2)

Adsorción de hapteno/fármaco (p. ej., penicilina)

Complejo (inmunitario) ternario (p. ej., quinina o quinidina)

Verdadera inducción de autoanticuerpos (p. ej., metildopa)

Adaptada de Packman CH: Autoimmune hemolytic anemias. En Rakel R, editor: *Conn's current therapy*, Philadelphia, 1995, WB Saunders, p 305.

se asocia a una enfermedad subyacente como, por ejemplo, un trastorno linfoproliferativo, un LES, un síndrome de Evans o una inmunodeficiencia, recibirá el calificativo de *secundaria*. Los fármacos podrían estar implicados hasta en el 20% de los casos de hemólisis inmunitaria (tabla 491.2).

Los medicamentos (penicilinas y, a veces, cefalosporinas) que causan hemólisis a través de un mecanismo de «hapteno» (inmunitario, pero no autoinmunitario) se unen con fuerza a la membrana de los ERI. Los anticuerpos producidos contra el fármaco, tanto recién formados como preexistentes, se fijan a las moléculas de aquél adosadas a la superficie de los ERI, provocando su destrucción en el bazo. En otros casos, algunos compuestos, como la quinina o la quinidina, no se unen a los ERI sino que más bien forman parte de un «complejo ternario» formado por el fármaco, un antígeno de la membrana del ERI y un anticuerpo que reconoce a ambos (v. tabla 491.2). A través de mecanismos desconocidos, la metildopa y, a veces, las cefalosporinas pueden iniciar la formación de verdaderos anticuerpos contra los antígenos de la membrana de los ERI, por lo que no se necesita la presencia del fármaco para causar hemólisis. Las cefalosporinas son la causa más frecuente de anemia hemolítica autoinmunitaria medicamentosa.

Manifestaciones clínicas

Las anemias hemolíticas autoinmunitarias pueden adoptar dos patrones clínicos generales. El primero, una forma *transitoria aguda* que dura de 3 a 6 meses y que afecta, sobre todo, a niños de 2 a 12 años, constituye el 70-80% de los casos. A menudo va precedido de una infección, en general respiratoria. El comienzo puede ser agudo, con palidez, ictericia, fiebre y hemoglobinuria, o más gradual, con un cuadro en el que predominan la fatiga y la palidez. El bazo suele estar aumentado de tamaño y es el lugar fundamental donde se destruyen los eritrocitos recubiertos por la IgG. Las enfermedades sistémicas subyacentes son poco frecuentes. Otras características de la forma aguda son la respuesta constante a los glucocorticoides, la reducida tasa de mortalidad y la recuperación total. El otro patrón clínico conlleva un curso *crónico y prolongado*, y es mucho más común en lactantes y niños mayores de 12 años. La hemólisis puede prolongarse durante muchos meses o años. Son frecuentes las alteraciones de los demás elementos sanguíneos y la respuesta a los glucocorticoides es variable e inconstante.

Pruebas de laboratorio

En muchos casos, la anemia es intensa, con concentraciones de hemoglobina <6 g/dl. La esferocitosis y la policromasia son importantes (lo que refleja la respuesta reticulocitaria). Más del 50% de los eritrocitos circulantes son reticulocitos, con presencia en ocasiones de ERI nucleados. En algunos casos hay recuentos reticulocitarios bajos, sobre todo al principio del episodio. Es habitual encontrar leucocitosis. El recuento plaquetario suele ser normal, pero a veces se observa concomitantemente una púrpura trombocitopénica inmunitaria (**síndrome de Evans**). Los pacientes con síndrome de Evans a menudo padecen o pueden terminar padeciendo una enfermedad crónica que puede ser un LES, un síndrome de inmunodeficiencia o un síndrome linfoproliferativo autoinmunitario.

Los resultados de la **prueba de antiglobulina directa (prueba de Coombs)** son muy positivos y, a veces, es posible demostrar la presencia de anticuerpos libres en el suero (**prueba de Coombs indirecta**). Estos

Tabla 491.2

Selección de fármacos causantes de hemólisis inmunitaria

MECANISMO	ABSORCIÓN DEL FÁRMACO (HAPTELNO)	COMPLEJO TERNARIO (INMUNITARIO)	INDUCCIÓN DE AUTOANTICUERPOS
Prueba de antiglobulina directa	Anti-IgG positiva	Anti-C3 positiva	Anti-IgG positiva
Lugar de la hemólisis	Extravascular	Intravascular	Extravascular
Fármacos	Penicilinas Cefalosporinas 6-Mercaptopurina Tetraciclina Oxaliplatino Hidrocortisona	Cefalosporinas Quinidina Anfotericina B Hidrocortisona Rifampicina Metformina Quinina Probenecid Clorpromacina Oxaliplatino	α-Metildopa Cefalosporinas Oxaliplatino L-Dopa Procainamida Ibuprofeno Diclofenaco Interferón alfa

Adaptada de Packman CH: Hemolytic anemia resulting from immune injury. En Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al, editors: *Williams Hematology*, ed 8, New York, 2010, McGraw-Hill.

anticuerpos son activos a 35-40 °C (anticuerpos «calientes») y la mayoría son la clase de la inmunoglobulina G (IgG). Para ser activos, no necesitan la participación del complemento. Los anticuerpos del suero y los que se extraen de los eritrocitos reaccionan con los ERI de muchas personas, además de con los del paciente. Solían considerarse *panaglutininas inespecíficas*, pero estudios cuidadosos revelaron que en el 70% de los pacientes ($\approx 50\%$ de los adultos) son específicos de los antígenos eritrocitarios del sistema Rh. En los ERI, y junto a la IgG, es posible detectar complemento, en especial fragmentos de C3b. Raramente la prueba de Coombs es negativa debido a la sensibilidad de esta reacción. Para obtener reacciones positivas hace falta que sobre la membrana del eritrocito existan al menos 260-400 moléculas de IgG por célula. Para detectar los anticuerpos en casos de anemia hemolítica autoinmunitaria «Coombs negativa», hay que recurrir a pruebas especiales. En la anemia hemolítica por anticuerpos calientes, la prueba de Coombs directa puede detectar solo IgG, IgG y fragmentos de complemento, o solo fragmentos de complemento si la concentración de IgG fijada a los eritrocitos se encuentra por debajo del límite de detección del reactivo de Coombs anti-IgG.

Tratamiento

Las transfusiones solo aportan un beneficio transitorio, pero pueden salvar la vida del paciente en casos de anemia grave en tanto se espera el efecto de otros tratamientos. En general, todas las unidades estudiadas previamente a la transfusión suelen ser serológicamente incompatibles. Es importante identificar el grupo sanguíneo ABO del paciente con el fin de evitar una reacción hemolítica transfusional mediada por anti-A o anti-B. El banco de sangre también debería estudiar la presencia de un aloanticuerpo subyacente, que podría causar la hemólisis rápida de los eritrocitos transfundidos. Cuando no haya habido transfusiones ni gestaciones previas es poco probable que se presenten aloanticuerpos. La comunicación precoz entre el médico y el hematólogo del banco de sangre resulta fundamental. Sin transfusión, la morbilidad del lactante o del niño con anemia intensa puede ser muy grave y el paciente podría incluso morir.

Cuando la enfermedad es leve y la hemólisis está compensada, no se precisa tratamiento. Si la hemólisis es intensa y provoca una anemia grave o sintomática, deberá iniciarse la administración de glucocorticoides. Estos fármacos reducen la velocidad de la hemólisis porque bloquean la función de los macrófagos al disminuir la expresión del receptor Fc γ , reducen la producción de autoanticuerpos y, quizás, potencian la separación entre los anticuerpos y los eritrocitos. La dosis es de 2 (mg/kg)/24 horas de prednisona o equivalente. En algunos pacientes con hemólisis grave pueden ser necesarias dosis de hasta 6 (mg/kg)/24 horas de prednisona. El tratamiento debe mantenerse hasta que la velocidad de la hemólisis disminuya, momento en el que se inicia la reducción gradual de la dosis. En caso de recaída, puede ser necesario volver a administrar las dosis iniciales. La enfermedad tiende a remitir de manera espontánea en pocas semanas o meses. Los resultados de la prueba de Coombs pueden seguir siendo positivos, incluso aunque se normalice la concentración de hemoglobina (Hb). Por lo general, es seguro interrumpir el tratamiento con prednisona cuando se negativicen los resultados de la prueba de Coombs directa. Cuando la anemia hemolítica sigue siendo grave a pesar de los glucocorticoides o si para mantener una concentración razonable de Hb se precisan dosis muy altas, puede intentarse la administración de inmunoglobulina intravenosa (i.v.). El rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra los linfocitos B, la fuente de producción de anticuerpos, ha resultado eficaz en los casos crónicos resistentes al tratamiento convencional. La plasmaférésis se ha utilizado en los casos resistentes, pero generalmente no es de ayuda. La esplenectomía resulta parcialmente beneficiosa, pero conlleva un riesgo mayor de infección por microorganismos encapsulados, sobre todo en pacientes <6 años. En estos casos está indicada la profilaxis con las vacunas adecuadas (antineumocócicas, antimeningocócicas y contra *Haemophilus influenzae* de tipo b) antes de la intervención y con penicilina oral tras esta. La trombosis y la hipertensión pulmonar son también problemas que se detectan con una frecuencia cada vez mayor después de la esplenectomía.

Evolución y pronóstico

La gravedad de la forma aguda de la enfermedad hemolítica autoinmunitaria idiopática de la infancia es variable, pero el trastorno es autolimitado y la mortalidad secundaria a una anemia intratable es rara. Alrededor del 30% de los pacientes presenta hemólisis crónica, asociada a menudo a una enfermedad subyacente como LES, inmunodeficiencia o linfoma. La presencia de anticuerpos antifosfolipídicos en los pacientes adultos con hemólisis inmunitaria predispone a la trombosis. En los casos crónicos, la mortalidad depende de la enfermedad primaria.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNITARIAS ASOCIADAS A ANTICUERPOS «FRÍOS»

Los anticuerpos «fríos» provocan la aglutinación de los eritrocitos a temperaturas <37 °C. En su mayoría son de clase IgM y necesitan la participación del complemento para presentar actividad hemolítica. La temperatura más elevada a la que producen aglutinación de los ERI se denomina *amplitud térmica*. Los anticuerpos con mayor amplitud térmica, es decir, los que pueden fijarse a los eritrocitos a temperatura corporal provocan hemólisis ante una exposición a un ambiente frío. Los títulos de anticuerpos más elevados corresponden a los casos de mayor amplitud térmica.

Enfermedad por aglutininas frías

Los anticuerpos fríos suelen ser específicos de oligosacáridos antigenéticos del sistema I/i. Puede manifestarse como una enfermedad por aglutininas frías idiopática o primaria, de forma secundaria a infecciones, por ejemplo, por *Mycoplasma pneumoniae* o virus de Epstein-Barr, o asociados a trastornos linfoproliferativos. Tras la infección por *M. pneumoniae*, los niveles de anti-I pueden aumentar de manera considerable y a veces se miden incrementos enormes, con títulos $\geq 1:30.000$. El anticuerpo es específico para el antígeno I y, por tanto, reacciona mal con los eritrocitos del cordón umbilical, que poseen, sobre todo, antígeno i y concentraciones bajas de I. Los pacientes con mononucleosis infecciosa presentan, en ocasiones, una enfermedad por aglutininas frías y sus anticuerpos suelen tener especificidad i. Este anticuerpo produce menos hemólisis en los adultos que en los niños, ya que los eritrocitos de los adultos poseen menos moléculas i. Los ERI se aglutinan espontáneamente con el frío y *in vitro*, y en las extensiones de sangre se encuentran agregados eritrocitarios (**formación de pilas de monedas**). El volumen corpuscular medio (VCM) puede parecer erróneamente alto debido a la aglutinación celular y la reticulocitosis. La gravedad de la hemólisis depende de la amplitud térmica del anticuerpo, que a su vez depende en parte del título de anticuerpos IgM.

Cuando los títulos de anticuerpos fríos son muy altos y su actividad se desarrolla a temperaturas parecidas a la temperatura corporal normal, puede producirse una hemólisis intravascular con **hemoglobinuria** y **hemoglobinuria**, que aumenta cuando el paciente se expone al frío (temperatura exterior o alimentos ingeridos). Cada molécula de IgM puede activar una molécula de C1, por lo que en la enfermedad por aglutininas frías se encuentra gran cantidad de complemento sobre los ERI. Estos ERI sensibilizados pueden sufrir lisis intravascular mediada por el complemento o pueden ser destruidos en el hígado y en el bazo. En los ERI solo se detecta complemento, no IgM, porque la IgM se elimina durante los pasos de lavado de la prueba de antígeno directa (Coombs).

La enfermedad por aglutininas frías es menos frecuente en los niños que en los adultos y en la mayoría de los casos se manifiesta por un episodio agudo y autolimitado de hemólisis. La transfusión de ERI está indicada por los síntomas y la gravedad de la anemia. Los glucocorticoides son mucho menos eficaces en esta enfermedad que en la enfermedad hemolítica producida por anticuerpos calientes. Los pacientes deben evitar la exposición al frío y se debe tratar cualquier enfermedad subyacente, si existe. En los casos poco frecuentes de hemólisis grave, se puede utilizar inmunosupresión y plasmaférésis. Existen varias descripciones de tratamiento satisfactorio de la enfermedad por aglutininas frías con rituximab, que produce un eficaz agotamiento de los linfocitos B. La esplenectomía no es útil en esta enfermedad.

Hemoglobinuria paroxística por frío

La hemoglobinuria paroxística por frío se debe a la **hemolisina de Donath-Landsteiner (D-L)**, un autoanticuerpo IgG que reacciona a bajas temperaturas y posee especificidad anti-P. *In vitro*, el anticuerpo D-L se une a los ERI en frío y estos se lisan por el complemento cuando la temperatura aumenta a 37 °C. Se cree que *in vivo* se produce una secuencia similar cuando los ERI se desplazan desde las extremidades inferiores hasta las porciones más templadas de la circulación. Casi todos los casos publicados fueron autolimitados; muchos pacientes solo tienen un paroxismo de hemólisis. La sífilis congénita o adquirida era antes la causa más frecuente de hemoglobinuria paroxística por frío, pero en la actualidad la mayor parte de los casos se asociaron a infecciones virales inespecíficas. El tratamiento consiste en transfusiones cuando la anemia es grave y en evitar las temperaturas ambientales bajas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 492

Anemias hemolíticas secundarias a otros factores extracelulares

Amanda M. Brandow

HEMÓLISIS POR FRAGMENTACIÓN

Véase la tabla 484.2 en el capítulo 484.

En las anemias hemolíticas, la destrucción de los eritrocitos (ERI) puede deberse a una **lesión mecánica** producida cuando la célula atraviesa un lecho vascular alterado. El daño puede ser microvascular, cuando la fibrina desgarra a los ERI en los capilares durante una coagulación intravascular o cuando la enfermedad renovascular acompaña al **síndrome hemolítico urémico** (SHU) (v. cap. 538.5) o a la **púrpura trombótica trombocitopénica** (PTT) (v. cap. 511.5). En el **síndrome de Kasabach-Merritt** (hemangioma gigante y trombocitopenia; v. cap. 532) o cuando una prótesis valvular cardiaca se epiteliza mal, los vasos afectados son de mayor calibre. La extensión de sangre revela muchos *esquistocitos* o células fragmentadas, junto a una **policromatofilia** debida a la reticulocitosis (v. fig. 485.4F en el cap. 485). La ferropenia secundaria puede complicar la hemólisis intravascular por pérdida urinaria del metal con la hemoglobina y la hemosiderina (v. fig. 484.2 en el cap. 484). **El tratamiento debe ir dirigido a corregir la alteración subyacente** y el pronóstico depende de la efectividad de las medidas tomadas. El beneficio de las transfusiones puede ser transitorio porque las células transfundidas se destruyen con igual rapidez que las producidas por el paciente.

Es fundamental determinar la etiología exacta de la hemólisis por fragmentación porque el tratamiento depende del problema de base (tabla 492.1). La **PTT adquirida** se debe a un anticuerpo contra una enzima (ADAMTS13), que regula el tamaño de los multímeros de von Willebrand. La ausencia de esta enzima determina un marcado aumento del tamaño de los multímeros con la consiguiente **microangiopatía trombótica**. La **PTT congénita** puede condicionar la incapacidad de producir cantidades adecuadas de la enzima ADAMTS13 y produce la misma fisiopatología. El tratamiento de la PTT adquirida incluye la plasmaférésis para eliminar el anticuerpo y reponer ADAMTS13. El tratamiento de la PTT congénita incluye transfusiones de plasma programadas para reponer ADAMTS13. Por el contrario, el SHU se debe a la toxina *Shiga* producida por *Escherichia coli* 0157 y es posible

que no consiga efectos con plasmaférésis. El **SHU atípico** se produce por activación de la vía alternativa del complemento y en este momento se trata con *eculizumab* (anti-C5), un inhibidor de la vía del complemento. La plasmaférésis puede reducir la fragmentación de los ERI y mejorar el recuento plaquetario, pero tiene poco efecto sobre la vasculopatía tisular (riñón), motivo por el que no se suele recomendar. El **SHU inducido por neumococos** se debe a una neuraminidasa producida por las bacterias, que lesiona las membranas de los ERI y el riñón, exponiendo el **antígeno T**. El plasma contiene anticuerpos naturales contra el antígeno T responsable de la hemólisis, la lesión renal y la microangiopatía trombótica. Por tanto, no se deben administrar infusiones de plasma a los pacientes con activación del antígeno T por sospecha de SHU inducido por neumococos, porque este tratamiento empeorará significativamente la hemólisis de los ERI y puede provocar anemia potencialmente mortal.

LESIÓN TÉRMICA

Las quemaduras extensas pueden lesionar de forma directa los ERI y provocar una hemólisis que se traduce en la formación de *esferocitos*. La pérdida de sangre y la supresión medular pueden contribuir a la anemia y obligan a administrar transfusiones de sangre. Se ha utilizado la eritropoyetina (EPO) para corregir el trastorno de la producción de ERI.

NEFROPATÍAS

La anemia de la uremia es de origen multifactorial. La producción de eritropoyetina puede disminuir, mientras que los metabolitos tóxicos inhiben la médula ósea. Además, la esperanza de vida de los ERI suele ser corta debido a la retención de metabolitos y a la acidemia orgánica. El uso de EPO en las nefropatías crónicas puede reducir la necesidad de transfusiones de sangre.

HEPATOPATÍAS

La alteración del cociente entre el colesterol y los fosfolípidos plasmáticos puede modificar la composición de la membrana eritrocitaria y acortar la esperanza de vida de los ERI. En las extensiones de sangre de algunos pacientes con hepatopatías pueden encontrarse muchos eritrocitos en diana, mientras que en otros predominan las *células espiculadas*. Estos cambios morfológicos reflejan alteraciones en la composición de los lípidos plasmáticos.

TOXINAS Y VENENOS

La sepsis bacteriana por *Haemophilus influenzae*, estafilococos y estreptococos puede complicarse con una hemólisis acompañante. En las infecciones por clostrídios se describe una anemia especialmente grave, debida a la toxina hemolítica de estos microorganismos. En la extensión de sangre puede verse un gran número de esferocitos. Tras picaduras de distintas serpientes, por ejemplo, cobras, víboras y serpientes de cascabel, que tienen fosfolipasas

Tabla 492.1 Microangiopatías trombóticas

ENFERMEDAD*	FISIOPATOLOGÍA	HALLAZGOS DE LABORATORIO	TRATAMIENTO
Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)	Adquirida: Ac contra ADAMTS13 Congénita: producción insuficiente de ADAMTS13	Ac contra ADAMTS13 ADAMTS13 <10% [†]	Adquirida: plasmaférésis con plasma Congénita: infusiones de plasma programadas
Síndrome hemolítico urémico (SHU)	<i>E. coli</i> 0157, toxina Shiga	<i>E. coli</i> 0157, toxina Shiga	Soporte Dudosa utilidad de plasmaférésis
SHU atípico	Vía alternativa del complemento	ADAMTS13 >10% Reducción de los factores H e I (inhibidores del complemento) [†]	Eculizumab (Ac contra C5) Plasmaférésis no indicada
SHU inducido por neumococo	Lesiones de los eritrocitos, plaquetas y riñón inducidas por neuraminidasa Exposición del antígeno T en eritrocitos y riñón	Infección por neumococos ADAMTS13 >10%	Plasmaférésis con albúmina para eliminar la neuraminidasa y los Ac endógenos Evitar las infusiones de plasma porque empeorarán la hemólisis de los ERI
Coagulación intravascular diseminada (CID)	Sepsis, shock, endotoxina	Reducción del fibrinógeno, aumento de los productos de degradación de la fibrina, reducción de los factores de la coagulación y las plaquetas	Tratar el trastorno de base; aportar factores y plaquetas en caso de hemorragia

*Todos muestran una anemia hemolítica por fragmentación, con trombocitopenia y posible daño renal o de otros órganos. Suele encontrarse un aumento de la lactato deshidrogenasa y una reducción de la haptoglobina secundarios a la hemólisis.

[†]Puede guardar relación con un defecto hereditario del factor H o I.

Ac, anticuerpo; ERI, eritrocito.

en su veneno, puede producirse una **hemólisis esferocítica**. Las picaduras de un gran número de insectos, como avispas y abejas, también provocan hemólisis esferocítica por un mecanismo similar (v. cap. 746).

ENFERMEDAD DE WILSON

Véase el capítulo 384.2.

La primera manifestación de una enfermedad de Wilson puede ser un episodio agudo y autolimitado de anemia hemolítica que preceda en años a la aparición de los síntomas hepáticos o neurológicos. Parece que esta anemia se debe a los efectos tóxicos del cobre libre sobre la membrana eritrocitaria. A menudo (aunque no siempre) se encuentra en la extensión de sangre un gran número de esferocitos y la prueba de Coombs es negativa. Dado que un diagnóstico precoz de la enfermedad de Wilson permite su tratamiento profiláctico con penicilamina, que evita las manifestaciones hepáticas y neurológicas, es importante realizar una valoración correcta de este tipo raro de hemólisis.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Sección 4

Policitemia (eritrocitosis)

Capítulo 493

Policitemia

Amanda M. Brandow y Bruce M. Camitta

Se habla de policitemia cuando el recuento eritrocitario (ERI), la concentración de hemoglobina y el volumen ERI total sobrepasan los límites superiores de la normalidad. En la edad pospuberal, una masa ERI >25% del valor medio normal (según la superficie corporal) o una concentración de hemoglobina >18,5 g/dl (varones) o >16,5 g/dl (mujeres) indica una **eritrocitosis absoluta**. Una disminución del volumen plasmático como, por ejemplo, la que se produce en la deshidratación aguda y en las quemaduras, puede dar un valor alto de hemoglobina. En estos casos es más exacto hablar de **hemoconcentración o policitemia relativa**, ya que la masa eritrocitaria no aumenta y la normalización del volumen plasmático hace que la concentración de hemoglobina vuelva a la normalidad. Tras establecer el diagnóstico de policitemia, se deben realizar estudios secuenciales para determinar la etiología subyacente (fig. 493.1).

POLICITEMIA CLONAL (PRIMARIA) (POLICITEMIA VERA)

Patogenia

La **policitemia vera** es un síndrome mieloproliferativo clonal adquirido. Aunque principalmente produce una eritrocitosis, también puede aparecer trombocitosis y leucocitosis. Cuando aparece una trombocitosis grave aislada sin eritrocitosis, el síndrome mieloproliferativo se denomina **trombocitemia esencial**. La policitemia vera es infrecuente en los niños. Se observa una mutación con ganancia de función del gen *JAK2*, una tirosina cinasa citoplasmática en más del 90% de los adultos con policitemia vera, pero en menos del 30% de los niños con este cuadro. El receptor de eritropoyetina es normal y la concentración de eritropoyetina sérica es normal o se encuentra reducida. Los pacientes sin mutaciones de *JAK2* pueden tener mutaciones de los genes de los receptores de la calreticulina o la trombopoyetina. Los cultivos *in vitro* de los precursores eritroides no requieren la adición de eritropoyetina para estimular su crecimiento. Los factores de riesgo para el desarrollo de la policitemia vera son los antecedentes familiares de esta enfermedad y la presencia de un trastorno autoinmunitario.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con policitemia vera suelen presentar **hepatoesplenomegalia**. La eritrocitosis puede producir hipertensión, cefalea, dificultad respiratoria o síntomas neurológicos e incrementa el riesgo de trombosis. La

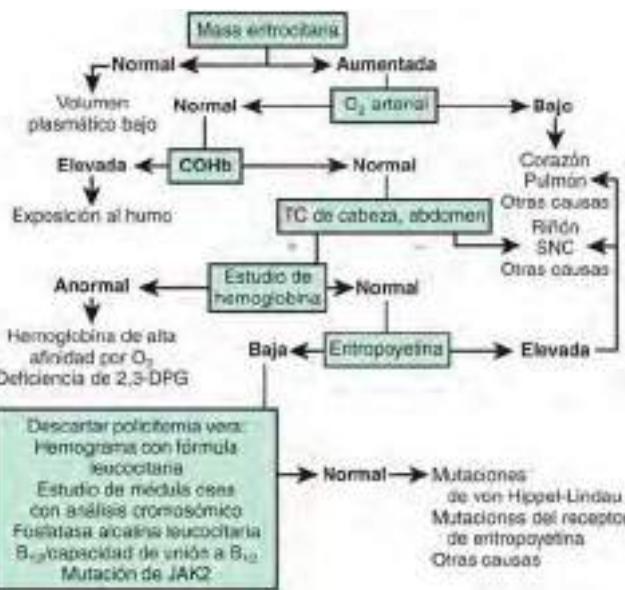


Fig. 493.1 Sucesión de estudios para evaluar la policitemia. COHb, carboxihemoglobina; 2,3-DPG, 2,3-difosfoglicerato; SNC, sistema nervioso central.

Tabla 493.1

Criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el diagnóstico de la policitemia vera

CRITERIOS MAYORES

1. Hb >18,5 g/dl (varones) o Hb >16,5 g/dl (mujeres)
 - o Hb o Hto >percentil 99 del rango de referencia para la edad, el sexo o la altitud de residencia
 - o Hb >17 g/dl (varones) o Hb >15 g/dl (mujeres) si se asocia con una elevación mantenida ≥2 g/dl sobre los valores basales que no puede atribuirse a la corrección de la ferropenia
 - o Elevación de la masa eritrocitaria >25% por encima del valor normal promedio
2. Presencia de *JAK2* o de una mutación similar

CRITERIOS MENORES

1. Mieloproliferación de tres estirpes celulares de la médula ósea
2. Concentración de eritropoyetina sérica por debajo de lo normal
3. Crecimiento de colonias eritroides endógenas

DIAGNÓSTICO

Ambos criterios mayores y un criterio menor

o El primer criterio mayor y 2 criterios menores

Hb, hemoglobina; Hto, hematocrito.

De Tefferi A, Vardiman JW: Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. Leukemia 22:14-22, 2008.

granulocitosis puede causar diarrea o prurito debido a la liberación de histamina. La trombocitosis (con o sin disfunción plaquetaria) puede producir trombosis o hemorragia. La tabla 493.1 resume los criterios diagnósticos de policitemia vera.

Tratamiento

La **flebotomía** es el tratamiento de elección inicialmente para aliviar los síntomas de hiperviscosidad y reducir el riesgo de trombosis. Para evitar los problemas de viscosidad derivados de la microcitosis ferropénica o la trombocitosis, deben administrarse suplementos férricos. Los antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico) pueden reducir el riesgo de trombosis y de hemorragia en los pacientes con trombocitosis importante. Cuando este

tratamiento no es satisfactorio o el paciente sufre una hepatosplenomegalia progresiva, se puede recurrir a fármacos antiproliferativos (hidroxiurea, anagrelida, interferón α). La administración de inhibidores de JAK2 es un área de investigación activa en el tratamiento de la policitemia vera pediátrica. La transformación de la enfermedad en una mielofibrosis o en una leucemia aguda es poco frecuente en niños. No es raro encontrar casos de supervivencia prolongada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 494

Policitemia no clonal

Amanda M. Brandow y Bruce M. Camitta

PATOGENIA

La policitemia no clonal se diagnostica cuando la policitemia se debe a procesos fisiológicos que no derivan de una sola célula (tabla 494.1). La policitemia no clonal puede ser congénita o adquirida (secundaria).

Policitemia congénita

Ante una policitemia familiar o persistente a lo largo de la vida se debe iniciar la búsqueda de una etiología congénita. Estos cuadros hereditarios se transmiten de forma dominante o recesiva. Las formas autosómicas dominantes se deben a hemoglobinas que poseen un aumento de afinidad por el oxígeno (P_{50} [presión parcial de oxígeno en sangre a la que la hemoglobina se encuentra saturada al 50%] <20 mmHg); a mutaciones del receptor de eritropoyetina, que provocan un efecto aumentado de la eritropoyetina o mutaciones en el gen von Hippel-Lindau, que genera una alteración de la detección del oxígeno intracelular. Otra causa rara es la deficiencia autosómica recesiva de ácido 2,3-difosfoglicérico, que conduce a una desviación a la izquierda de la curva de disociación del oxígeno, aumento de la afinidad por el oxígeno y policitemia.

Otras formas más sutiles de hipoxia también pueden provocar policitemia. La **metahemoglobinemía** congénita secundaria a la deficiencia de citocromo b5 reductasa puede producir cianosis y policitemia (v. cap. 489.7). Casi todos los afectados permanecen asintomáticos. En los pacientes en los que la deficiencia enzimática no se limita a las células hematopoyéticas pueden aparecer alteraciones neurológicas. La enfermedad por hemoglobina M (autosómica dominante) produce metahemoglobinemía y puede dar lugar a policitemia. La cianosis puede aparecer con tan solo 1,5 g/dl de metahemoglobina, pero es rara con otras variantes de la hemoglobina, salvo que la viscosidad produzca una hipoxemia localizada.

Policitemia adquirida

Puede aparecer una policitemia en situaciones clínicas asociadas a una desaturación crónica de oxígeno arterial. Las alteraciones cardiovasculares que producen una comunicación derecha-izquierda y las enfermedades pulmonares que dificultan la oxigenación correcta son las causas más frecuentes de **policitemia hipódrica**. Los hallazgos clínicos incluyen cianosis, hiperemía de las escleróticas y las mucosas y presencia de acropaquias. Cuando el hematocrito aumenta por encima del 65%, las manifestaciones clínicas de **hiperviscosidad**, como cefaleas e hipertensión, pueden obligar a la flebotomía. Vivir a grandes alturas también ocasiona una policitemia hipódrica; la concentración de hemoglobina aumenta, aproximadamente, el 4% por cada aumento de 1.000 m de altitud. La obstrucción parcial de una arteria renal produce policitemia en pocos casos. La policitemia se ha asociado a tumores malignos y benignos secretores de eritropoyetina. El

Tabla 494.1 Diagnóstico diferencial de la policitemia	
CLONAL (PRIMARIA)	Policitemia vera
NO CLONAL	
Congénita	Hemoglobinopatía con alta afinidad por el oxígeno (p. ej., Hb Chesapeake, Malmö, San Diego) Mutaciones del receptor de la eritropoyetina (policitemia primaria familiar y congénita [PPFC]) Deficiencia de metahemoglobina reductasa
	Enfermedad por hemoglobina M Déficit de 2,3-difosfoglicerato
Adquirida	
Hormonal	Enfermedad suprarrenal: hiperplasia virilizante, síndrome de Cushing Tratamiento con esteroides anabolizantes Tumores malignos: suprarrenal, cerebeloso, hepático, otros
	Enfermedad renal: quistes, hidronefrosis, estenosis de la arteria renal
Hipoxia	Exposición crónica a monóxido de carbono
Altitud	Neonatal: retraso en el pinzamiento del cordón (transfusión placentofetal) Ambiente intrauterino anormal
	Insuficiencia placentaria (preeclampsia, hipertensión materna crónica, desprendimiento de placenta) Hemorragia intergemelar o materno-fetal
	Asfixia perinatal Hijos de madres diabéticas Retraso del crecimiento intrauterino Trisomías 13, 18 o 21
	Hiperplasia suprarrenal Hipertiroidismo materno-congénito
Falsa	Disminución del volumen plasmático

exceso endógeno o exógeno de esteroides anabolizantes también puede originar una policitemia. Una causa falsa frecuente es la reducción de la volemia, como ocurre en la deshidratación moderada o grave.

DIAGNÓSTICO

Véase el capítulo 493; la sucesión de estudios necesaria para valorar la policitemia se muestra en la figura 493.1.

TRATAMIENTO

En los casos leves, basta con la observación. Cuando el hematocrito supera el 65-70% (hemoglobina >23 g/dl), se produce un notable aumento de la viscosidad de la sangre. Las flebotomías periódicas pueden evitar o reducir los síntomas, como cefalea, mareo o disnea de esfuerzo. En los pacientes que tienen un volumen sanguíneo total elevado de forma crónica, la sangre extraída debe sustituirse por plasma o suero salino para evitar la hipovolemia. La mayor demanda de producción de eritrocitos puede provocar una deficiencia de hierro. Los hematíes microcíticos ferropénicos son más rígidos, lo que aumenta aún más el riesgo de trombosis intracranal y de otras localizaciones en estos pacientes. Debe hacerse una valoración periódica del estado del hierro y se debe tratar la carencia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 5

Pancitopenias

Capítulo 495

Síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea con pancitopenia

Yigal Dror y Michaela Cada

Pancitopenia se refiere a la reducción por debajo de los valores normales de las tres estirpes de la sangre periférica: leucocitos, plaquetas y eritrocitos. Para identificar la causa de la pancitopenia, habitualmente es necesario el estudio microscópico del frotis de la sangre periférica, además del estudio de las muestras de biopsia y del aspirado de la médula ósea para evaluar la celularidad total y la morfología. Las tres categorías generales de pancitopenia se relacionan con patologías de la médula ósea y a menudo se pueden diferenciar por los hallazgos de la médula ósea.

La **pancitopenia con médula ósea hipocelular** en la biopsia se ve en los *síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea* (SHIMO) con pancitopenia, la anemia aplásica adquirida de diversas causas y la variante *hipoplásica del síndrome mielodisplásico* (SMD). Se observa **pancitopenia con médula ósea celular** en enfermedades primarias de la médula ósea (p. ej., leucemia aguda, mielodisplasia) y secundaria a trastornos autoinmunes (p. ej., síndrome linfoproliferativo autoinmune, lupus eritematoso sistémico), deficiencia de vitamina B₁₂ o folato, tesaurosismos (p. ej., Gaucher, Niemann-Pick), infección fulminante, sarcoidosis e hiperesplenismo. Se puede ver **pancitopenia con infiltración de la médula ósea** en tumores sólidos metastásicos, mielofibrosis, linfohistiocitosis hemofagocítica y osteopetrosis. Es importante señalar que hay excepciones a esta clasificación. Por ejemplo, los SHIMO se pueden manifestar con médula ósea normocelular o hipercelular en las fases tempranas de la evolución y en los casos en los que se produce un SMD.

Las pancitopenias hereditarias con médula ósea hipocelular son SHIMO con disminución de la producción por la médula ósea de las tres estirpes hematopoyéticas principales de causa hereditaria, que provocan anemia, neutropenia y trombocitopenia. Debe señalarse que los pacientes pueden tener citopenia de una o de dos líneas en la presentación y pueden desarrollar pancitopenia gradualmente a lo largo del tiempo. Hasta la fecha se ha visto que todos los trastornos, para los cuales se ha determinado una base genética, son monogénicos. La transmisión de los genes mutantes es mendeliana con un patrón autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado a X ([tabla 495.1](#)). También pueden actuar genes modificadores y factores adquiridos. Las pancitopenias hereditarias suponen, aproximadamente, el 30% de los casos de insuficiencia medular en pediatría. Se considera que la anemia de Fanconi es la más frecuente de las pancitopenias hereditarias.

ANEMIA DE FANCONI

Etiología y epidemiología

La anemia de Fanconi (AF) es un infrecuente trastorno hereditario multisi-temático que da lugar a la aparición de insuficiencia medular en los pacientes afectados, con predisposición a las neoplasias malignas, como mielodisplasia (SMD), leucemia mieloide aguda (LMA) y cánceres epiteliales. Los pacientes con AF suelen tener malformaciones congénitas y una elevada sensibilidad a los fármacos alquilantes y las radiaciones. Se ha estimado una frecuencia de AF de 1 de cada 200.000 en la mayor parte de las poblaciones, aunque es mayor en judíos askenazies (1:30.000) y en sudafricanos de origen holandés (1:22.000). La frecuencia del estado de portador es de, aproximadamente, 1:200-300 en la mayor parte de las poblaciones. Actualmente se ha descrito que mutaciones de 21 genes, denominados genes *FANC*, son la causa de la AF y de enfermedades similares a la AF. Todas estas mutaciones, excepto una, se heredan con un patrón autosómico recesivo. Una forma poco habitual es la recesiva ligada a X. La AF aparece en todos los grupos raciales y étnicos. En su presentación, los pacientes pueden tener manifestaciones físicas típicas

y hallazgos hematológicos anormales (la mayor parte de los pacientes), exploración física normal con hallazgos hematológicos anormales (aproximadamente, una tercera parte de los pacientes) o manifestaciones físicas con hallazgos hematológicos normales (porcentaje desconocido de pacientes). Puede haber discordancia entre hermanos en las manifestaciones clínicas y hematológicas, incluso en gemelos monocigotos afectados.

Anatomía patológica

Todos los genes de la AF codifican proteínas que participan en diversas vías celulares, sobre todo en la formación de enlaces cruzados y la reparación del ADN. Los pacientes con AF tienen errores en la reparación del ADN y aumento de la fragilidad de los cromosomas causada por los fármacos que producen enlaces cruzados entre las cadenas de ADN, como el diepoxibutano (DEB) y la mitomicina C (MMC). La fusión celular de las células con AF con células normales o con células de algunos pacientes con AF no emparentados produce un efecto corrector sobre la fragilidad cromosómica, proceso denominado *complementación*. Este proceso se utilizó mucho en el pasado para detectar el gen mutado de un paciente, antes de que se dispusiera de forma generalizada de paneles de próxima generación que incluyen los genes de la AF conocidos. El fenotipo de la AF clásica que definía claramente los genes asociados a la AF (*FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD1/BRCA2*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANG*, *FANCI*, *FANCI/BACH1/BRIP1*, *FANCL*, *FANCM*, *FANCN/PALB2*, *FANCP/SLX4*, *FANCQ/ERCC4*, *UBE2T*, *REV7*) incluye la tríada de **insuficiencia medular, malformaciones congénitas y aumento de la fragilidad cromosómica**. Estos genes pueden estar mutados en pacientes que tienen uno o todos los componentes de la tríada. Los genes que se asocian a uno o dos componentes, pero no a los tres, son **genes de tipo AF** (*FANCO/RAD51C*, *RAD51*, *FANCS/BRCA1*, *FANCR/EXCC2*). *FANCA* es responsable, aproximadamente, del 64% de los casos de AF; *FANCC*, del 14%, y *FANG*, del 9%. *FANCB*, *FANCD1/BRCA2*, *FANCD2*, *FANCE* y *FANCF* están mutados en conjunto en casi el 13% de los pacientes con AF. El resto de los genes está mutado en casos poco frecuentes.

Las proteínas codificadas por los genes *FANC* de tipo natural participan en las vías bioquímicas de detección y reparación de daños del ADN. Por tanto, las proteínas mutantes llevan a inestabilidad genómica y fragilidad de los cromosomas. Las proteínas *FANC* intervienen en otras actividades celulares, como detoxificación de especies reactivas del oxígeno, metabolismo energético y transducción de señales de citocinas. Por tanto, es probable que las mutaciones de *FANC* afecten a las diversas funciones celulares y bioquímicas de las correspondientes proteínas, lo que finalmente lleva al fenotipo de la AF. Es posible que la complejidad y la heterogeneidad observadas en esta enfermedad estén producidas por la alteración de múltiples vías celulares y bioquímicas, tanto en personas no emparentadas como en familiares con la misma mutación genética.

Manifestaciones clínicas

Las malformaciones congénitas más frecuentes en la AF son esqueléticas e incluyen ausencia de los radios y/o pulgares hipoplásicos, supernumerarios, bifidos o ausentes. También pueden observarse malformaciones de los pies, luxación congénita de cadera y malformaciones de las piernas ([fig. 495.1](#) y [tabla 495.2](#)). Aparece hiperpigmentación en la piel del tronco, el cuello y las áreas intertriginosas, así como manchas de tipo café con leche y vitílico, ya sea de forma aislada o en combinación, con una frecuencia similar. Es frecuente una talla baja y en algunos pacientes se agrava por una secreción insuficiente de somatotropina (GH) o por hipotiroidismo. Los pacientes varones con AF pueden tener desarrollo insuficiente del pene; testículos no descendidos, atróficos o ausentes, e hidropefalias o fimosis, y todos ellos son estériles. Las mujeres pueden tener malformaciones de la vagina, el útero y los ovarios, y todas tienen reducción de la fertilidad. Muchos pacientes tienen dismorfias faciales características, como microcefalia, ojos pequeños, pliegues epicánticos y orejas de forma, tamaño o posición anormal ([fig. 495.1B](#)). Los riñones pueden ser ectópicos, pérvicos, con forma de hendidura, hipoplásicos o displásicos, o estar ausentes. También hay malformaciones cardiovasculares y digestivas. Aproximadamente, el 10% de los pacientes con AF tiene retraso cognitivo. Los recién nacidos con AF suelen tener retraso del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer y muestran malformaciones compatibles con la asociación VACTERL/VACTERL-H (malformaciones vertebrales, atresia anal, malformaciones cardíacas, fistula traqueoesofágica con atresia esofágica, malformaciones estructurales de los riñones y las extremidades, con hidrocefalia).

La insuficiencia medular habitualmente aparece en la primera década de la vida. A menudo aparece primero trombocitopenia, macrócitosis eritrocitaria (ERI) y aumento de la hemoglobina F, como consecuencia de la sobrecarga de la médula ósea. En estas fases, el aspirado y la biopsia de la médula ósea suelen mostrar una imagen hipoplásica. Posteriormente, los

Tabla 495.1

Síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea

SÍNDROME	PATRÓN DE HERENCIA	MANIFESTACIONES EN LA SANGRE PERIFÉRICA	NEOPLASIAS MALIGNAS ASOCIADAS	GEN	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	VÍA AFECTADA
Anemia de Fanconi (AF, MIM n.º 227650)	AR	Pancitopenia	SMD/LMA	FANCA	16q24.3	Reparación del ADN, recombinación homóloga
	XLR		CEC	FANCB	Xp22.31	
	AR		Otros tumores	FANCC	9q22.3	
	AR			FANCD1/ BRCA2	13q12-13	
	AR		LMA	FANCD2	3p25.3	
			Tumor de Wilms Meduloblastoma			
	AR		SMD/LMA	FANCE	6p21.3	
	AR		CEC	FANCF	11p15	
	AR		Otros tumores	FANCG/ XRCC	9p13	
	AR			FANCI	15q26.1	
	AR			FANCJ/ BACH1/ BRIP1	17q22-q24	
	AR			FANCL	2p16.1	
	AR			FANCM	14q21.3	
Disqueratosis congénita (DC)	AR	Pancitopenia	Tumor de Wilms Meduloblastoma	FANCN/ PALB2	16p12.2	Mantenimiento de telómeros, biogénesis de los ribosomas
	AR		?	FANCO/ RAD51C	17q22	
	AR		?	FANCP/SLX4	16p13.3	
	XLR (MIM n.º 305000)		SMD/LMA	DKC1	Xq28	
	AD (MIM n.º 127550)		CEC	TERC	3q26.2	
	AD (MIM n.º 613989)		Otros tumores	TERT	5p15.33	
	AD (MIM n.º 613990)		Desconocida	TINF2	14q11.2	
	AR (n.º MIM 224230)		Desconocida	NOP10/ NOLA3	15q14-q15	
	AR (n.º MIM 613987)		Desconocida	NHP2/ NOLA2	5q35.5	
	AR (n.º MIM 613988)		Desconocida	WDR79/ TCAB1/ WRAP53	17p13.1	
Síndrome de Shwachman-Diamond (SSD, MIM n.º 260400)	AR	Neutropenia con progresión a pancitopenia	SMD/LMA	SBDS	7q11.21	Biogénesis de los ribosomas, montaje de los ribosomas
	AR					
	AR					
Hipoplasia de cartíago-cabello (HCH, MIM n.º 250250)	AR	Neutropenia Linfopenia Anemia	Linfoma Carcinoma basocelular	RMRP	9p13.3	Replicación del ADN mitocondrial, biogénesis de los ribosomas, degradación del ARNm de CLB2
Síndrome medular-pancreático de Pearson (SP, MIM n.º 557000)	Mitocondrial	Neutropenia con progresión a pancitopenia	Ninguna	Delección de ADNmt	Función mitocondrial	
Anemia de -Blackfan-Diamond (ABD, MIM n.º 105650)	AR	Anemia con infrecuente progresión a pancitopenia	SMD/LMA*			
			Osteosarcoma			
			RPS19			
			RPS24			
			RPS17			
			RPS10			
			RPS26			
			RPS7			
			RPS29			
			RPL35a			
			RPL5			
			PRL11			
			RPL26			
			RPL15			
	XLR	Anemia y neutropenia	GATA1			
			Xp11.23			

Tabla 495.1 Síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea (cont.)

SÍNDROME	PATRÓN DE HERENCIA	MANIFESTACIONES EN LA SANGRE PERIFÉRICA	NEOPLASIAS MALIGNAS ASOCIADAS	GEN	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	VÍA AFECTADA
Síndrome de inmunodeficiencia con hiper-IgM (XHIM, MIM n.º 308230)	XLR	Neutropenia Pancitopenia	No se ha descrito ninguna	CD40LG (HIGM1)	Xq26.3	Activación de linfocitos B
Trombocitopenia amegacariocítica congénita (TAMC, MIM n.º 60448)	AR	Trombocitopenia con progresión a pancitopenia	LMA	c-MPL	1q35	Megacariopoyesis
Trombocitopenia amegacariocítica con sinostosis radiocubital (ARTUS, MIM n.º 605432)	AD	Trombocitopenia con progresión a pancitopenia	LMA	HOXA11	7p15-p14.2	Morfogenia
FORMAS INFRECuentes DE SÍNDROMES HEREDITARIOS DE INSUFICIENCIA DE LA MÉDULA ÓSEA						
Síndrome de rotura de Nimega (SRN, MIM n.º 251260)	AR	Pancitopenia	LMA Linfoma	NSB1	8q21	Reparación del ADN
Síndrome de ADN ligasa IV (LIG4, MIM n.º 606593)	AR	Pancitopenia	Leucemia	LIG4	13q22-q34	Reparación del ADN
Síndrome de Seckel (SCKL1, MIM n.º 210600)	AR	Pancitopenia (no se ha realizado subtipificación genética)	Leucemia Linfoma Cáncer orofaríngeo (no se ha realizado subtipificación genética)	ATR SKC1	3q22-q24	Reparación del ADN
	AR			PCNT SCKL4	21q22.3	Función de los centrosomas, vía de transducción de señales de ATR
	AR			CENPJ SCKL4	13q12.12	Función de los centrosomas, vía de transducción de señales de ATR
	AR			CEP152 SCKL5	15q21.1	Función de los centrosomas, vía de transducción de señales de ATR
	AR			CtIP/RBBP8 SCKL2	18q11.2	Función de los centrosomas, vía de transducción de señales de ATR
	AR			ATRIP	3p21.31	Interactúa con ATR, vía de transducción de señales de ATR
Síndrome de Dubowitz (MIM % 223370)	AR	Pancitopenia	Leucemia Linfoma Neuroblastoma Cáncer	Desconocida	Desconocida	Reparación del ADN
Síndrome de Schimke (SIOD, MIM n.º 242900)	AR	Pancitopenia	Linfoma	SMARCAL1	2q34-q36	Remodelado de la cromatina
Síndrome de Duncan/Purtilo (XPL, MIM n.º 308240)	XLR	Pancitopenia	Linfoma asociado a VEB	SH2D1A/ SAP	Xq25	Función de linfocitos B y T

*La LMA/SMD no se ha asociado a ninguna mutación específica en los genes ribosómicos.

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; ATR, ataxia-telangiectasia y relacionado con Rad3; CEC, carcinoma escamocelular; GCSF, factor estimulante de las colonias de granulocitos; LMA, leucemia mieloide aguda; MIM %, n.º del catálogo *Mendelian Inheritance in Man* sin identificación del gen responsable; MIM n.º, n.º del catálogo *Mendelian Inheritance in Man* con identificación del gen responsable; SMD, síndrome mielodisplásico, mielodisplasía; VEB, virus de Epstein-Barr; XLR, recesiva ligada a X.

Adaptada de Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood, ed 8, vol 1, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 7.1, p 183).

pacientes presentan neutropenia y, por último, anemia. En la mayor parte de los casos se desarrolla aplasia grave, habitualmente en pocos años.

Complicaciones

Además de los recuentos sanguíneos bajos y las malformaciones físicas, los pacientes con AF tienen riesgo elevado de presentar cáncer. Los tumores sólidos más frecuentes son *carcinomas escamocelulares* (CEC) de cabeza y cuello (riesgo 600 veces mayor que la población general) y carcinoma del tercio superior del esófago (riesgo 2.000 veces mayor), la vulva (riesgo 3.000 veces mayor) y/o el ano, el cuello uterino y el tercio inferior del esófago. El inicio de las neoplasias malignas sólidas es mucho más temprano que en la población general, con una mediana de edad de inicio de los CEC en la población con AF de 33 años, en comparación con 60-70 años en la población general. Se sospecha que el virus del papiloma humano (VPH) interviene en la patogenia de los CEC. Pueden aparecer tumores hepáticos

benignos y malignos (adenomas, hepatomas), que a menudo se asocian al tratamiento de la anemia aplásica con andrógenos. Los andrógenos también están implicados en la etiología de la peliosis hepática (sinusoides hepáticos llenos de sangre), que es reversible cuando se suspende el tratamiento con andrógenos. Las alteraciones citogenéticas clonales de la médula ósea son frecuentes en la AF y en el seguimiento pueden mantenerse estables, detectarse de forma intermitente o ser progresivas. La incidencia acumulada de transformación clonal y mieloide maligna a los 18 años, que incluye alteraciones citogenéticas clonales en la médula ósea, SMD y LMA, es del 75% aproximadamente. Un estudio de 2003 indicó que a los 40 años la incidencia acumulada de leucemia es del 33%.

Diagnóstico

Se debe sospechar AF en todos los niños y adultos jóvenes con citopenias de causa no explicada. Los hallazgos hematológicos anormales y las alteraciones

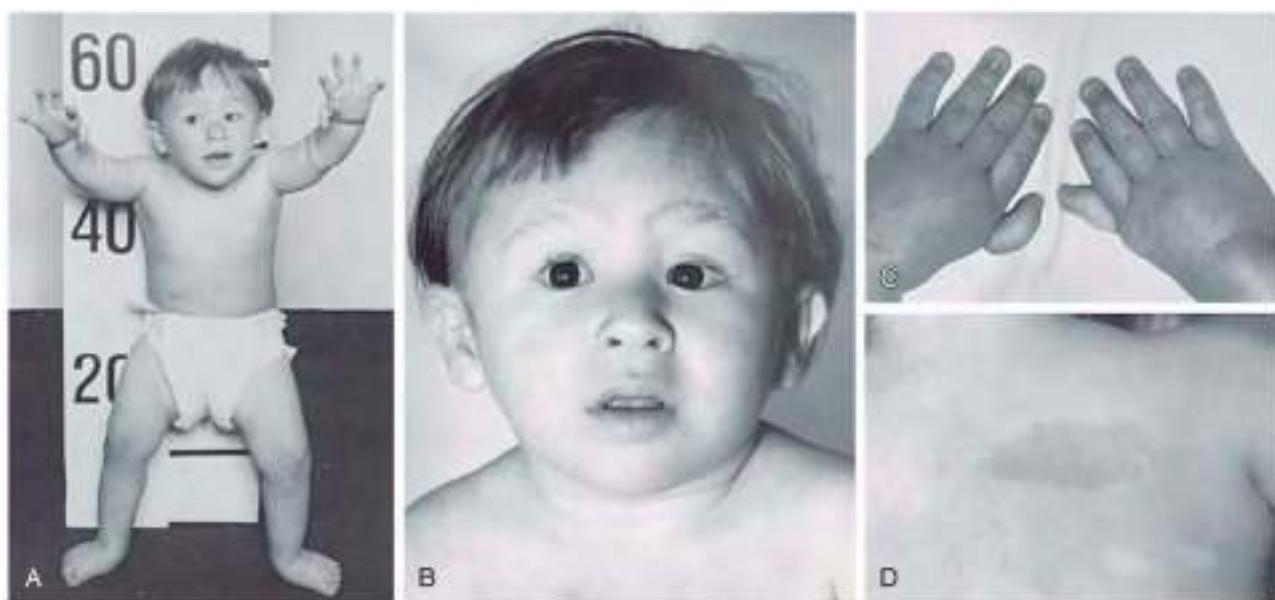


Fig. 495.1 Un niño de 3 años con anemia de Fanconi que muestra varios rasgos fenotípicos clásicos. **A.**, Vista frontal. **B.**, Cara. **C.**, Manos. **D.**, Parte posterior del hombro derecho. Los rasgos que deben observarse incluyen talla baja, luxación de las caderas, microcefalia, puente nasal ancho, pliegues epicánticos, micrognatia, inserción filiforme de los pulgares y manchas café con leche con áreas hipopigmentadas debajo. (De Nathan DC, Orkin SH, Ginsburg D, et al, editors: Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, ed 6, vol I, Philadelphia, 2003, Saunders, p 285.)

Tabla 495.2 Tipos específicos de alteraciones en la anemia de Fanconi*

PIEL (40%) Pigmentación generalizada del tronco, el cuello y las áreas intertriginosas; manchas café con leche; áreas hipopigmentadas	OJOS (20%) Ojos pequeños, estrabismo, pliegues epicánticos, hendiduras palpebrales cortas o con forma de almendra, hipertelorismo, ptosis, hendidura palpebral inclinada, cataratas, astigmatismo, ceguera, epífora, nistagmo, proptosis, iris pequeños
CUERPO (40%) Talla baja, rasgos delicados, tamaño pequeño, peso insuficiente	OÍDOS (10%) Sordera (habitualmente de conducción); orejas con forma anormal; atresia; displasia; orejas con implantación baja, grandes o pequeñas; infecciones; alteraciones del oído medio; ausencia de tímpano; fositas; rotación; estenosis del conducto
EXTREMIDADES SUPERIORES (35%) Pulgares (35%): ausentes o hipoplásicos; supernumerarios, bífidos o duplicados; rudimentarios; cortos, de implantación baja, unión filiforme; trifalangicos, tubulares, rígidos, hiperextensibles Radio (7%): ausentes o hipoplásicos (solo con pulgares anormales); pulso ausente o débil Manos (5%): clinodactilia; eminencia tenar hipoplásica; 6 dedos; ausencia de primer metacarpiano; dedos aumentados de tamaño y anormales; dedos cortos; pliegue transversal Cúbitos (1%): displásicos o ausentes	RIÓN (20%) Ectópico o pérvico; anormal, en hendidura, hipoplásico o displásico; ausente; hidronefrosis o hidrouréter; infecciones; duplicación; rotación; reflujo; hiperplasia; ausencia de función; arteria anormal
EXTREMIDADES INFERIORES (5%) Pies: sindactilia del primer dedo, de los anormales, pie plano, dedos cortos, pie zambo, 6 dedos, dedo supernumerario Piernas: luxación congénita de la cadera, enfermedad de Perthes, coxa vara, fémur anormal, osteoma del muslo, piernas anormales	APARATO DIGESTIVO (5%) Paladar ojival, atresia (esófago, duodeno, yeyuno), ano imperforado, fistula traqueoesofágica, divertículo de Meckel, hernia umbilical, úvula hipoplásica, vías biliares anormales, megacolon, diástasis abdominal, síndrome de Budd-Chiari
GÓNADAS Varones (25%): hipogenitalismo, testículos no descendidos, hipospadias, genitales anormales, ausencia de testículos, testículos atróficos, azoospermia, fimosis, uretra anormal, micropene, retraso del desarrollo Mujeres (2%): hipogenitalismo; útero unicornio; genitales anormales; aplasia de útero y vagina; atresia de útero, vagina y ovarios	APARATO UROGENITAL Varones (25%): micropene, fusión pene-escrotos, testículos no descendidos, atróficos o ausentes, hipospadias, cuerdas, fimosis, azoospermia Mujeres (2%): útero unicornio, aplasia o hipoplasia de vagina y útero, atresia de vagina, útero hipoplásico, ovarios hipoplásicos o ausentes, labios fusionados e hipoplásicos
OTRAS ALTERACIONES ESQUELÉTICAS Cabeza (20%) y cara (2%): microcefalia, hidrocefalia, micrognatia, cara peculiar, cara de pájaro, cabeza plana, protrusión frontal, escafocefalia, frente inclinada, atresia de coanas, alteraciones dentales Cuello (1%): deformidad de Sprengel; línea del cabello corta y baja; red cervical Columna (2%): espina bífida (torácica, lumbar, cervical, sacra oculta), escoliosis, costillas anormales, agenesia del sacro, seno sacrococcígeo, síndrome de Klippel-Feil, malformaciones vertebrales, vértebras extranumerarias	SISTEMA CARDIOPULMONAR (6%) Conducto arterial permeable, comunicación interventricular, corazón anormal, estenosis pulmonar periférica, estenosis aórtica, coartación, ausencia de lóbulos pulmonares, malformación vascular, ateromas aórticos, comunicación interauricular, tetralogía de Fallot, seudotronco, aorta hipoplásica, drenaje pulmonar anómalo, doble cayado aórtico, miocardiopatía
	SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (3%) Hiperreflexia, parálisis de Bell, malformación arterial del SNC, síndrome de moyamoya, malformación de Arnold Chiari, estenosis de la arteria carótida interna, glándula hipófisis pequeña, ausencia de cuerpo calloso Desarrollo lento (10%)

*Las alteraciones se enumeran en el orden aproximado de frecuencia en cada categoría.

Adaptada de Shimamura A, Alter BP: Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes, *Blood Rev* 24:101-122, 2010.

físicas características sugieren el diagnóstico, que se puede confirmar con un estudio de roturas cromosómicas en linfocitos realizado con y sin adición de fármacos causantes de enlaces cruzados, como DEB y MMC. El aumento de la fragilidad de los cromosomas está indicado por la aparición espontánea de roturas de las cromátidas, reorganizaciones, aparición de espacios, endorreplicaciones e intercambios de cromátidas en los linfocitos sanguíneos activados con fitohemaglutinina y también en fibroblastos cutáneos cultivados, lo que pone de manifiesto la naturaleza constitucional de la AF. Con la adición de DEB o MMC se produce un aumento llamativo de la fragilidad en los cultivos de los linfocitos de los pacientes con AF en comparación con los de los controles. El diagnóstico prenatal mediante análisis de la rotura anormal de los cromosomas y estudio genético se puede realizar en células del líquido amniótico o en tejido de una biopsia de vellosidades corionícas. No hay ninguna otra pancitopenia hereditaria que se asocie a una elevada hipersensibilidad *in vitro* a DEB o MMC en el estudio de roturas cromosómicas. El 10-15% de los pacientes con sospecha de AF tiene *mosaicismo somático* y puede no mostrar el característico alto grado de fragilidad cromosómica en los linfocitos, lo que refleja la presencia de poblaciones mixtas de células somáticas, algunas con dos alelos normales y otras con solo uno. Esta última población de linfocitos deriva de una parte de células precursoras hematopoyéticas (CPH) que experimentaron corrección espontánea de genes somáticos en un alelo. Se debe realizar un estudio de los fibroblastos cutáneos si la sospecha de AF es elevada a pesar del estudio negativo en los linfocitos de la sangre periférica.

Debido al elevado número de genes *FANC*, el diagnóstico genético tradicionalmente ha comenzado con la prueba de complementación para determinar si la hipersensibilidad celular a las sustancias que producen enlaces cruzados se reduce o elimina después de generar un híbrido de células del paciente con células con una dotación genética conocida o después de transducir las células del paciente con un gen *FANC* de tipo natural conocido. El alelo mutante se diluye cuando el gen *FANC* de tipo natural del mismo grupo de complementación se introduce mediante estos métodos, lo que lleva a la corrección de la fragilidad cromosómica anómala observada inicialmente en el paciente. La secuenciación de última generación (NGS) prácticamente evita tener que hacer el estudio genético en dos pasos (estudio del grupo de complementación seguido por estudio génico dirigido) y es la técnica que más se utiliza. La NGS es un método eficiente y preciso para diagnosticar la AF, aunque a veces puede estar limitado por dificultades en la interpretación de variantes no descritas previamente. Cuando no se encuentran variantes causales definidas, se pueden emplear técnicas de análisis de alta resolución de variaciones en el número de copias, seguidas por una búsqueda pangénómica para detectar nuevos genes asociados.

Es necesario un cribado extenso para detectar posibles problemas médicos después de haber hecho el diagnóstico de AF. Las pruebas de imagen que utilizan radiaciones se deben reducir al mínimo en la medida de lo posible por el riesgo de carcinogénesis inherente a esta enfermedad con inestabilidad genética; cuando sea posible, se debe sustituir la TC por RM. Además de la revisión detallada de los antecedentes médicos y de una exploración física completa, el cribado debe incluir ecografía abdominal y ecocardiografía para descartar malformaciones congénitas internas. Se pueden realizar otras pruebas de imagen cuando se considere necesario, de acuerdo con el cribado inicial. Durante este intervalo se pueden programar consultas con subespecialistas por las alteraciones y discapacidades que se hayan identificado. Si la velocidad de crecimiento está por debajo de lo esperado, es necesaria una evaluación endocrinológica para detectar deficiencia de GH. El análisis de sangre debe incluir la evaluación de los sistemas renal, hepático, tiroideo, metabólico e inmunitario.

Tratamiento

Cuando sea posible, el tratamiento de los pacientes con AF debe correr a cargo de un hematólogo, preferiblemente especializado en SHIMO, con un equipo multidisciplinario. En el momento del diagnóstico se debe realizar una evaluación detallada del hemograma del paciente, la función de la médula ósea, el crecimiento, el desarrollo y la función de otros órganos. Hacen falta modalidades de investigación especiales para evaluar la relación coste/beneficio de las herramientas de seguimiento en trastornos poco frecuentes, como la AF. Sin embargo, las siguientes pruebas se utilizan de forma general y se recomiendan.

Si las alteraciones hematológicas son de leves a moderadas y estables, y no son necesarias las transfusiones, se puede hacer un seguimiento cercano del paciente con recuentos en sangre periférica cada 3 meses y aspirado de la médula ósea anual para detectar alteraciones citogenéticas clonales, SMD y LMA. La biopsia de la médula ósea también se podría realizar de forma intermitente durante el estudio de la médula ósea para detectar cambios en el porcentaje de celularidad y en la fibrosis. Se puede realizar un seguimiento más frecuente cuando se considere necesario, por ejemplo cuando hay disminución de los valores del hemograma. La concentración de glucosa se debe medir cada uno o dos años, dependiendo del grado de hiperglucemia que

se encuentre en el estudio inicial. Anualmente se debe realizar un estudio para detectar hipotiroidismo. También al menos una vez al año se debe evaluar a los pacientes con vías a detectar la aparición de tumores sólidos, con una exploración física cuidadosa que incluya inspección completa de la piel y la cavidad bucal y la exploración de otros órganos para detectar masas anómalas. Después de cierta edad (p. ej., 10 años) o después del trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH), también se recomienda el estudio radioscópico de la cavidad orolaringea y el estudio de sangre oculta en heces. A partir de la menarqua se debe estudiar a las niñas enfermas cada año para detectar cánceres ginecológicos. Se recomienda la administración de la vacuna tetravalente contra el VPH para reducir el riesgo de CEC.

Se debe ofrecer el estudio de la fragilidad cromosómica (y/o el estudio genético dirigido) a los hermanos y progenitores de los pacientes afectados para identificar a otras personas enfermas. La tipificación de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) en el paciente, sus padres biológicos y todos los hermanos para un futuro TPH también se debe realizar en las primeras fases del estudio.

El TPH es el único tratamiento curativo de las alteraciones hematológicas observadas en los pacientes con AF. Los resultados han mejorado mucho en las últimas 2 décadas debido a los regímenes de intensidad reducida modificados, que han reducido los efectos tóxicos que experimentan los pacientes con AF, los cuales tienen una elevada sensibilidad a los agentes que dañan el ADN, como los fármacos alquilantes y la irradiación. Los pacientes que reciben un trasplante de un hermano con antígenos HLA idénticos, sin irradiación en el régimen preparatorio, tienen una tasa de supervivencia total a los 3-5 años >80%. La tasa de supervivencia total de los pacientes con AF que han recibido un trasplante de un donante *no emparentado* con compatibilidad completa es del 65-70%. Los pacientes trasplantados antes de recibir múltiples transfusiones o de desarrollar transformación mieloide clonal maligna (SMD o LMA) tienen mejor evolución. Las tasas de supervivencia son mayores en los pacientes que reciben el trasplante antes de los 10 años. La mejoría en la tipificación de alta resolución de los antígenos HLA ha llevado a una mejor selección de los donantes no emparentados y una supervivencia más prolongada. La tecnología molecular ha llevado al diagnóstico genético preimplantacional en los blastómeros derivados de los progenitores, lo que permite implantar blastómeros no afectados y crear un hermano donante con compatibilidad de los antígenos HLA y sin AF.

Los andrógenos producen una respuesta en, aproximadamente, el 70% de los pacientes, anunciada por la aparición de reticulocitosis y aumento de la hemoglobina en 1-2 meses. A continuación puede aumentar el recuento leucocitario (LEU), seguido por el recuento plaquetario. Después de observarse la respuesta inicial, los recuentos pueden seguir mejorando a lo largo de muchos meses hasta que se alcanza una respuesta máxima. Si inicialmente se emplea una dosis baja de andrógenos, se puede aumentar cada 3-4 semanas siempre que no se observen efectos adversos graves y hasta que se consiga la respuesta deseada. Si se emplea inicialmente una dosis elevada, se puede reducir lentamente hasta la dosis mínima que mantenga los recuentos sanguíneos necesarios. La oximetolona y el danazol por vía oral son los dos fármacos androgénicos más utilizados. Los pacientes habitualmente dejan de responder a los andrógenos después de varios meses o años, a medida que avanza la insuficiencia medular o cuando desarrollan SMD o LMA. Por tanto, el tratamiento con andrógenos no es curativo y se utiliza como puente mientras se espera un donante adecuado para el TPH o mientras se sopasan los riesgos y beneficios del trasplante. Los efectos adversos de los andrógenos incluyen masculinización, aumento del crecimiento lineal, grandes oscilaciones del estado de ánimo o agresividad, elevación de las enzimas hepáticas, colestasis, peliosis hepática y tumores hepáticos. Se deben realizar periódicamente pruebas de cribado para detectar esas alteraciones.

No se ha definido la utilidad del tratamiento con factores de crecimiento (citocinas) recombinantes en la AF. El factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) habitualmente puede inducir un aumento en el recuento absoluto de neutrófilos; sin embargo, puede haber mayor riesgo de expansión de las células de la médula ósea con alteraciones citogenéticas clonales, como la monosomía 7. En un estudio, el tratamiento combinado con G-CSF por vía subcutánea a diario o cada 2 días junto con eritropoyetina por vía subcutánea o intravenosa 3 veces a la semana mejoró el recuento de neutrófilos en la mayor parte de los pacientes y produjo un aumento mantenido de la hemoglobina y las plaquetas en, aproximadamente, una tercera parte de los pacientes. La mayor parte de los pacientes pierde la respuesta por progresión de la enfermedad medular.

Pronóstico

Las mejoras en el tratamiento de soporte, la vigilancia cuidadosa de las complicaciones conocidas, la intervención temprana y la mejora en las técnicas de trasplante han llevado a que los pacientes con AF sobrevivan hasta la cuarta década de la vida. Lamentablemente, los pacientes tienen mayor riesgo de

tumores sólidos después del TPH. Por ejemplo, el riesgo de cáncer de cabeza y cuello está aumentado 4,4 veces y se acelera en, aproximadamente, 15 años, en comparación con los pacientes no trasplantados. La incidencia acumulada de neoplasias malignas 20 años después del trasplante es del 35-40%. Parte de este aumento del riesgo se podría atribuir al uso de fármacos que dañan el ADN o a la aparición de enfermedad de injerto contra huésped (EICH).

SÍNDROME DE SHWACHMAN-DIAMOND

Etiología y epidemiología

El síndrome de Shwachman-Diamond (SSD) se hereda con un patrón autosómico recesivo y aparece en todos los grupos raciales y étnicos. Al igual que la AF, el SSD es un trastorno multisistémico. Sin embargo, las manifestaciones no hematológicas del SSD son muy diferentes y habitualmente incluyen insuficiencia pancreática exocrina y malformaciones esqueléticas, como displasia metafisaria (tabla 495.3). El SSD es una **ribosomopatía** y el defecto subyacente radica en el ensamblado de los ribosomas. En el SSD no hay aumento de la rotura de los cromosomas después del estudio con DEB de los linfocitos.

Anatomía patológica

El SSD se relaciona con tres genes. *SBDS* es el primer gen que se describió que estaba mutado en el SSD, en 2003. *SBDS* está situado en el cromosoma 7q11 y explica el 80-90% de los casos de SSD. *SBDS* interviene en la fase tardía de la maduración de la subunidad ribosómica pre-60S y la unión a la GTPasa *EFL1* y facilita la liberación de eIF6 para permitir la formación del monosoma 80S. *DNAJC21* es el segundo gen que se describió en el SSD. La función del gen humano *DNAJC21* y de su homólogo en *Saccharomyces cerevisiae*, *Jjj1*, es necesaria para la liberación y el reciclado del heterodímero Arx1/Alb1 a partir de los factores para la biogénesis de pre-60S. El tercer gen del SSD que se descubrió es *EFL1*. Los defectos genéticos subyacentes al SSD indican que el último paso en la biogénesis de los ribosomas se asocia a pancitopenia (la mayor parte de las veces neutropenia) e hipoplasia medular. Los defectos en las proteínas ribosómicas que intervienen en las fases más tempranas de la maduración de las subunidades de los ribosomas y que son componentes estructurales del ribosoma se asocian principalmente a anemia o aplasia eritrocitaria pura.

La **insuficiencia pancreática** en el SSD se debe a ausencia del desarrollo de los acinos pancreáticos y es llamativa la sustitución por grasa del tejido

pancreático. La **insuficiencia medular** se caracteriza por disfunción de las CPH, apoptosis acelerada de los progenitores de la médula ósea y un microentorno anómalo en la médula ósea, que no favorece y mantiene la hematopoyesis normal.

Manifestaciones clínicas

La mayor parte de los pacientes con SSD tiene síntomas de malabsorción desde el nacimiento, debidos a insuficiencia pancreática, aunque la esteatorrea no siempre es evidente. Aproximadamente, el 50% de los pacientes muestra una mejoría de la secreción de enzimas pancreáticas con el paso del tiempo. El cuadro clínico puede estar dominado por las complicaciones debidas a la anemia, la neutropenia o la trombocitopenia. Puede haber infecciones bacterianas y micóticas secundarias a neutropenia, disfunción de los neutrófilos e inmunodeficiencia. La talla baja es una manifestación constante del SSD. La mayor parte de los pacientes tiene una velocidad de crecimiento normal, aunque de manera constante se mantienen por debajo del percentil 3 de altura y peso. Algunos adultos con SSD alcanzan el percentil 25 de la altura. Aunque las malformaciones esqueléticas son variables, los hallazgos clásicos son displasia metafisaria, osteopenia, aparición tardía de los centros de osificación secundarios, costillas cortas o acampanadas, y distrofia torácica. Algunos pacientes tienen hepatomegalia y elevación de las enzimas hepáticas. La mayor parte de los pacientes tiene alteraciones dentales y mala salud bucal. Muchos tienen problemas neurocognitivos y pocas aptitudes para el trato social.

Pruebas de laboratorio

La insuficiencia pancreática en el SSD se asocia a reducción de las concentraciones séricas, ajustadas por la edad, de tripsinógeno e isoamilasa pancreática. Puesto que la isoamilasa pancreática sérica es fisiológicamente baja en los primeros 3 años de vida y la reducción del tripsinógeno sérico se ve habitualmente en lactantes pequeños y mejora con la edad, es útil el estudio de ambas enzimas. En los pacientes con SSD suele estar reducida la elastasa fecal. Está reducida la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y por ello la medición de las concentraciones de las vitaminas A, D y E, y del tiempo de protrombina es útil para evaluar las consecuencias de la malabsorción de grasas. La ecografía y la TC permiten ver la sustitución del tejido pancreático por grasa. La malabsorción de grasas se puede demostrar mediante el análisis de una muestra de heces de 72 horas. Las pruebas de función pancreática muestran una intensa reducción de la secreción de enzimas, aunque se conserva la función ductal. Esta última prueba se realiza con poca frecuencia y ha sido sustituida, en gran medida, por los análisis de las enzimas séricas y fetales, y por las pruebas de imagen del páncreas.

Se observa **neutropenia** en, aproximadamente, el 70% de los pacientes con SSD en el momento de la consulta y en casi el 100% de los pacientes durante el seguimiento. Es crónica, aunque puede ser persistente o intermitente, y leve, moderada o grave. Se ha identificado en algunos recién nacidos durante un episodio de sepsis. Los neutrófilos pueden tener defectos en la movilidad, la migración y la quimiotaxis por alteraciones en el citoesqueleto o la función de los microtúbulos de los neutrófilos. Se observa anemia, trombocitopenia y pancitopenia en el 40-66, el 40-60 y el 21-44% de los casos, respectivamente. La pancitopenia puede ser grave como consecuencia de una anemia aplásica totalmente desarrollada. Las muestras de las biopsias y los aspirados de la médula ósea muestran grados variables de hipoplasia e infiltración grasa de la médula ósea. Sin embargo, a una edad más temprana, o cuando los pacientes presentan SMD o leucemia, la médula ósea puede ser normocelular e incluso hipercelular. Los pacientes también pueden tener defectos de los linfocitos B con una o más de las alteraciones siguientes: reducción de la inmunoglobulina G o de las subclases de la IgG, porcentaje bajo de linfocitos B circulantes, disminución de la proliferación de linfocitos B *in vitro* y ausencia de producción de anticuerpos específicos. Los pacientes pueden tener un porcentaje bajo de linfocitos T circulantes, de sus subpoblaciones o de linfocitos citolíticos naturales, y reducción de la proliferación de linfocitos T *in vitro*.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico del SSD se basa en la presencia de disfunción medular e insuficiencia pancreática exocrina. Sin embargo, hasta el 20% de los pacientes no tienen datos claros de deficiencia pancreática exocrina en el momento del diagnóstico. Por tanto, se recomienda que se valore el estudio genético para detectar SSD en todos los pacientes con hipoplasia/aplasia medular de causa desconocida. El análisis de mutaciones de *SBDS*, *DNAJC21* y *EFL1* es definitivo en todos o casi todos los casos de SSD. El **síndrome de Pearson**, que está constituido por anemia sideroblástica refractaria, vacuolización citoplasmática de los precursores medulares, acidosis metabólica, insuficiencia pancreática exocrina y mutación diagnóstica del ADN mitocondrial, es similar al SSD, aunque la evolución clínica, las características morfológicas de la médula

Tabla 495.3 Manifestaciones clínicas principales del síndrome de Shwachman-Diamond

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	TOTAL/PROMEDIO
Número de pacientes	225
Hematológicas*	
Neutropenia	90%
Grave ($\leq 500/\mu\text{l}$)	46%
Anemia	46%
Trombocitopenia	42%
Pancitopenia	21%
Gastrointestinales	
Insuficiencia pancreática exocrina*	98%
Hígado (elevación de las transaminasas)	61%
Alteraciones esqueléticas	70%
Disostosis metafisaria	53%
Malformaciones de la caja torácica	35%
Talla baja ($<\text{percentil } 3$)	66%

*Las alteraciones hematológicas y la insuficiencia pancreática exocrina son manifestaciones definitorias del SSD, por lo que estos hallazgos tienen una incidencia próxima al 100%.

Datos de Ginzberg H, Shin J, Ellis L, et al: Shwachman syndrome: phenotypic manifestations of sibling sets and isolated cases in a large patient cohort are similar, *J Pediatr* 135:81-88 1999; Cipollini M, D'Orazio C, Delmarco A, et al: Shwachman's syndrome: pathomorphosis and long-term outcome, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 29:265-272, 1999; y Kuijpers TW, Alders M, Tool AT, et al: Hematologic abnormalities in Shwachman-Diamond syndrome: lack of genotype-phenotype relationship, *Blood* 106:356-361, 2005.

ósea y la mutación génica son diferentes. Además, en el síndrome de Pearson hay anemia grave que requiere transfusiones, en lugar de neutropenia, desde el nacimiento hasta el año de vida. El SSD comparte algunas manifestaciones con la **anemia de Fanconi**, como disfunción medular y retraso del crecimiento, aunque se distingue fácilmente a los pacientes con SSD porque tienen insuficiencia pancreática con malabsorción de grasas, cambios grasos en el cuerpo del páncreas en las pruebas de imagen, malformaciones esqueléticas características que no se observan en la AF y un estudio normal de roturas cromosómicas con DEB y MMC. Puede ser imposible distinguir entre SSD y **disqueratosis congénita** únicamente por los hallazgos clínicos y las concentraciones de enzimas pancreáticas, y la medición de la longitud de los telómeros puede facilitar un diagnóstico correcto.

En los casos difíciles de SHIMO que no se pueden clasificar fácilmente, es posible que el estudio genético completo con un panel de NGS de todos los genes de SHIMO o el estudio no sesgado utilizando secuenciado de todo el exoma/genoma ayude a establecer el diagnóstico.

Complicaciones

Los pacientes con SSD están predispuestos al SMD y a la transformación leucémica. Aproximadamente, el 25% de los pacientes ha desarrollado alteraciones citogenéticas clonales en la médula ósea, SMD o leucemia a los 18 años. Se ha descrito que cerca de la tercera parte de los pacientes ha desarrollado leucemia a los 30 años. El isocromosoma 7q*i*(7q) es particularmente frecuente, lo que sugiere que es un marcador clonal bastante específico del SSD y se podría relacionar con la presencia del gen *SBDS* mutante en 7q11. Otras alteraciones cromosómicas clonales incluyen monosomía 7, i(7q) combinada con monosomía 7, delecciones o translocaciones de parte de 7q, y delecciones de 20q [Del(20q)]. La presencia de i(7q) y del(20q) se asocia a un riesgo relativamente bajo y una progresión muy lenta a SMD o transformación leucémica; sin embargo, hace falta un seguimiento prospectivo adicional para determinar la importancia pronóstica de estas alteraciones y de otros cambios clonales de la médula ósea.

Tratamiento

La malabsorción de grasas responde al aporte oral de enzimas pancreáticas y a los suplementos de vitaminas liposolubles, administradas según directrices similares a las de la fibrosis quística. Se debe iniciar un plan a largo plazo para monitorizar los cambios en los recuentos en sangre periférica que requieran acciones correctoras y para buscar datos tempranos de transformación mieloide maligna. Esto último requiere aspirados periódicos de la médula ósea para realizar frotis y estudios citogenéticos, y biopsias de la médula ósea. Se ha recomendado realizar el estudio de la médula ósea cada 1-3 años y hemogramas completos cada 3 meses.

La administración diaria de *G-CSF* por vía subcutánea en la neutropenia profunda es eficaz e induce un aumento mantenido de los neutrófilos. Algunos pacientes requieren soporte con transfusiones para el tratamiento de la anemia o la trombocitopenia grave. Se tiene poca experiencia con la

eritropoyetina. Los recuentos sanguíneos han mejorado en algunos pacientes tratados con andrógenos más esteroideos.

La única opción de curación en la insuficiencia medular grave y el SMD avanzado o la leucemia en el SSD es el TPH alogénico, aunque la experiencia ha sido escasa. El TPH mieloablativo tradicional se asocia a una tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento del 35-50%. Los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida que incorporan *fludarabina* parecen ser más seguros y son eficaces en el TPH por SSD. Los resultados del tratamiento en el SMD avanzado y la LMA en general son limitados, y la evolución suele ser mala.

Pronóstico

No se conoce con precisión la esperanza de vida de los pacientes con SSD; el análisis de los casos publicados mostró una mediana de supervivencia de 35 años. Puesto que se desconoce el número de pacientes no diagnosticados con enfermedad leve o asintomática, el pronóstico global puede ser mejor de lo que se pensaba previamente. Aproximadamente, el 50% de los pacientes experimenta conversión espontánea de insuficiencia pancreática a suficiencia pancreática como consecuencia de la mejoría en la secreción de enzimas pancreáticas. Aunque todos los pacientes tienen cierto grado de citopenia hematológica en el momento del diagnóstico, en la mayor parte de los pacientes los cambios son leves o moderados, y no requieren intervenciones terapéuticas. La neutropenia grave responde bien al *G-CSF*, aunque se ha planteado la preocupación de que el *G-CSF* pueda favorecer el crecimiento de clones de SMD o leucemia en evolución por el potente estímulo al crecimiento de las células de médula ósea que constituye este fármaco. El TPH en la insuficiencia medular grave se asocia a una tasa de supervivencia del 50-70%, aunque se están introduciendo protocolos más seguros. La transformación maligna de la médula ósea sigue teniendo un pronóstico ominoso.

DISQUERATOSIS CONGÉNITA

Etiología y epidemiología

La disqueratosis congénita (DC) es un trastorno multisistémico hereditario de los telómeros. Cuando se describió por primera vez el trastorno, se propuso una tríada diagnóstica de manifestaciones mucocutáneas que incluía **uñas displásicas, pigmentación reticular en encaje** de la parte superior del tórax y/o el cuello, y **leucoplaquia oral** (fig. 495.2). Sin embargo, esta tríada no está presente en todos los pacientes. Si aparece, los hallazgos cutáneos y ungueales habitualmente se manifiestan en los primeros 10 años de vida, mientras que la leucoplaquia oral puede aparecer más tarde. Las manifestaciones tienden a avanzar a medida que los pacientes se hacen mayores. Se observan grados variables de insuficiencia medular en, aproximadamente, el 90% de los pacientes. Aparece anemia aplásica grave en cerca del 50% de los casos; la edad de inicio varía dependiendo del grupo genético. En algunos grupos genéticos, la enfermedad suele comenzar en la primera década de vida (p. ej., *DKC1*, *TINF2*, *PARN*), mientras que en otros habitualmente



Fig. 495.2 Características de la tríada diagnóstica en la disqueratosis congénita. **A** y **B**, Uñas distróficas en manos y pies. **C** y **D**, Pigmentación reticular en encaje en el cuello y la parte superior del tórax. **E** y **F**, Leucoplaquia oral en la lengua y la mucosa yugal. (**A-C** y **E**, de Shimamura A, Alter BP: *Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes*, Blood Rev 24:101-122, 2010, Fig 8; **D** y **F**, de Savage SA, Alter BP: *Dyskeratosis congenital*, Hematol Oncol Clin North Am 23:215-231, 2009.)

se inicia después de la primera década (p. ej., *TERT*, *TERC*). Además de la insuficiencia medular progresiva, los pacientes con DC también tienen riesgo elevado de fibrosis pulmonar y hepática, otras malformaciones congénitas y predisposición a tumores sólidos y SMD o LMA. La DC es poco frecuente, con una incidencia durante la infancia de, aproximadamente, 4 casos por cada millón de personas y año.

Anatomía patológica

La DC es heterogénea desde el punto de vista genético y los pacientes tienen mutaciones en genes que codifican componentes del complejo de la telomerasa (*TERT*, *DKC1*, *TERC*, *NOP10* y *NHP2*), la proteína de desensamblado del asa en T (*RTEL1*), el complejo de revestimiento del telómero (*CTC1*, *STN1*), el complejo shelterina de los telómeros (*TINF2*, *ACD*), la proteína de circulación de la telomerasa (*TCAB1/WRAP53*), la desadenilasa ribonucleasa específica de poli(A) (*PARN*) y un gen identificado recientemente con una función que todavía no está clara (*NAFI*). Todos los componentes son fundamentales para el mantenimiento de los telómeros. La forma de DC **recesiva ligada a X** se localiza en Xq28 y se han identificado muchas mutaciones en el gen *DKC1*, que codifica la proteína nuclear discrina. La forma **autosómica dominante** de la enfermedad está causada por mutaciones en *TINF2*, *TERC*, *TERT*, *RTEL1*, *ACD* y *NAFI*. La DC **autosómica recesiva** se debe a mutaciones de *NOP10*, *NHP2*, *PARN*, *TCAB1/WRAP53*, *CTC1* y *STN1*, así como de *TERT*, *RTEL1* y *ACD*. Debido a la alteración en el mantenimiento de los telómeros en las tres formas hereditarias de DC, se observan telómeros extremadamente cortos (<percentil 1 para la edad) en las células de la sangre periférica de todos los pacientes. El hallazgo de telómeros extremadamente cortos en los linfocitos mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH) de flujo multicolor automática tiene una sensibilidad del 97% y una especificidad del 91% para la DC. Aproximadamente, el 70% de los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos clínicos de DC tienen una variante patogénica en uno de los genes que se sabe que se relacionan con la DC. Las mutaciones de *DKC1* son las más frecuentes (20-25% de los pacientes), seguidas por las de *TINF2* (12-20% de los pacientes), *TERC* (5-10% de los pacientes), *RTEL1*, *TERT* y *CTC1*. El resto de las mutaciones genéticas se ha descrito en ≤ 6 familias. La insuficiencia medular probablemente se deba a la disminución y el agotamiento progresivos de las CPH por senescencia prematura, apoptosis o inestabilidad cromosómica, y se manifiesta como pancitopenia.

Manifestaciones clínicas

Los criterios clínicos de la DC clásica se describieron por primera vez en 2006 e incluyen la presencia de, al menos, 2 de las 4 manifestaciones mayores (pigmentación cutánea anormal, distrofia ungueal, leucoplaquia e insuficiencia medular) y 2 o más de las otras características somáticas que se sabe que aparecen en la DC. Sin embargo, sigue siendo difícil establecer el diagnóstico porque los pacientes presentan las manifestaciones clínicas de la DC a velocidades y a edades diferentes, incluso dentro de una misma familia. En, aproximadamente, el 30% de los pacientes con DC no se pueden identificar mutaciones patogénicas de los genes que se sabe que se relacionan con la DC. El espectro va de personas que presentan primero insuficiencia medular y varios años después tienen otros hallazgos clásicos, como alteraciones ungueales, a otros que tienen problemas ungueales graves y alteraciones de la pigmentación cutánea en la primera consulta, pero con una función medular normal. En la enfermedad clásica, habitualmente aparecen primero la pigmentación cutánea y los cambios ungueales, generalmente en la primera década de la vida. La insuficiencia medular habitualmente aparece en las primeras dos décadas, de modo que el 80% de los pacientes ya tiene insuficiencia medular a los 30 años y casi el 90% de los pacientes tiene insuficiencia medular en algún momento de su vida.

La **pigmentación cutánea** reticular en encaje que afecta a la cara, el cuello, el tórax y los brazos es un hallazgo frecuente (89%). El grado de pigmentación aumenta con la edad y puede afectar a toda la superficie cutánea. También puede haber un componente eritematoso telangiectásico. La distrofia ungueal de las manos y los pies es el siguiente hallazgo más frecuente (88%). Habitualmente comienza con la formación de crestas longitudinales, astillado o formación de un pterigión, y puede avanzar hasta la pérdida completa de las uñas. La **leucoplaquia** habitualmente afecta a la mucosa bucal (78%), sobre todo la lengua, aunque también se puede ver en la conjuntiva y en la mucosa anal, uretral o genital. El lagrimeo excesivo (**epífora**) secundario a obstrucción del conducto nasolagrimal es frecuente y se observa en, aproximadamente, el 30% de los pacientes. Cerca del 25% de los pacientes tiene dificultades para el aprendizaje y/o retraso del desarrollo. La hiperhidrosis de las palmas de las manos y las plantas de los pies, la pérdida y el encanecimiento del cabello, la caries dental o la pérdida de piezas dentales, la estenosis esofágica, la neumopatía con disminución de la capacidad de difusión y/o un defecto restrictivo por fibrosis pulmonar y

alteraciones en la vasculatura pulmonar, y la talla baja se ven cada una de ellas en, aproximadamente, el 15-20% de los pacientes.

Las alteraciones **oculares** incluyen conjuntivitis, blefaritis, pérdida de las pestañas, estrabismo, cataratas y atrofia óptica. Las alteraciones **esqueléticas** incluyen osteoporosis, necrosis avascular de las caderas o los hombros, trabeculación ósea anómala, escoliosis e hipoplasia de la mandíbula. Las alteraciones **genitourinarias** incluyen testículos hipoplásicos, hidropesia, fimosis, estenosis uretral y riñón en herradura. Los hallazgos **gastrointestinales**, como lesiones vasculares causantes de hemorragia, hepatomegalia, ulceración péptica y fibrosis, se observan en el 10% de los casos.

Pruebas de laboratorio

El cambio hematológico inicial en la DC habitualmente es trombocitopenia, anemia o ambas, seguidas de pancitopenia y anemia aplásica. Los eritrocitos suelen ser macrocíticos y la hemoglobina fetal está elevada. Las muestras de médula ósea iniciales pueden ser normocelulares o hipercelulares, pero con el tiempo se produce una depleción simétrica de todas las estirpes hematopoyéticas. Algunos pacientes tienen alteraciones inmunitarias, como reducción o elevación de las concentraciones de inmunoglobulinas, disminución del recuento de linfocitos B y/o T, y reducción o ausencia de respuestas proliferativas de los linfocitos a la fitohemaglutinina. Esto es particularmente frecuente y grave en la enfermedad asociada a *DKC1*. Al contrario de los pacientes con anemia de Fanconi, los pacientes con DC no tienen aumento de las roturas cromosómicas en los linfocitos estimulados con fitohemaglutinina, de forma espontánea o después de la exposición a sustancias que producen enlaces cruzados. Sin embargo, los fibroblastos cutáneos primarios en cultivo tienen rasgos morfológicos anómalos y alteraciones en la velocidad de duplicación y presentan numerosas reorganizaciones cromosómicas no equilibradas, como dicéntricos, tricéntricos y translocaciones, en ausencia de DEB o MMC. Estos hallazgos constituyen la prueba de un defecto que predispone a las células del paciente a las reorganizaciones cromosómicas y posiblemente a los daños del ADN.

Diagnóstico

Los siguientes trastornos se ven en los pacientes con DC, pero no en los que tienen anemia de Fanconi: distrofia ungueal, leucoplaquia, alteraciones dentales, hiperhidrosis de las palmas de las manos y las plantas de los pies, y pérdida de cabello. Hay varias formas relativamente más graves de DC. El **síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson** es un trastorno multisistémico que se manifiesta en la primera infancia y se requieren las características de la DC junto con **hipoplasia cerebelosa** para establecer el diagnóstico. Los pacientes tienen la tríada diagnóstica clásica de la DC, además de retraso del desarrollo, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) e insuficiencia medular. El síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson es heterogéneo desde el punto de vista genético y se debe a mutaciones recesivas ligadas a X en *DKC1*. Algunos pacientes pueden tener también inmunodeficiencia grave. El **síndrome de Revesz** tiene muchas de las características de la DC y se manifiesta en la primera infancia. Para establecer el diagnóstico, el paciente debe tener retinopatía exudativa bilateral. Los pacientes también pueden tener calcificaciones intracraneales, RCIU, retraso del desarrollo e insuficiencia medular. En el síndrome de Revesz hay mutaciones de *TINF2*, lo que hace que sea principalmente una enfermedad autosómica dominante, aunque se han descrito algunos pacientes en los que no se han identificado mutaciones. Los pacientes con estas formas graves de DC tienen longitudes de telómero incluso más cortas que los pacientes con DC clásica. El **síndrome de Coats plus** está causado por mutaciones heterocigotas compuestas en el gen *CTC1* y tiene manifestaciones que se superponen a las de la DC, como cabello ralo y encanecido, distrofia ungueal y anemia. Los telómeros son muy cortos. El síndrome de Coats plus se caracteriza por telangiectasia y exudados retinianos, calcificación intracraneal, leucodistrofia, quistes cerebrales, osteopenia, hemorragia digestiva e hipertensión portal debida a la aparición de ectasias vasculares en el estómago, el intestino delgado y el hígado.

Complicaciones

Aparecen cánceres en, aproximadamente, el 10-15% de los pacientes con DC, habitualmente en la tercera y la cuarta décadas de la vida. Los pacientes con DC están predispuestos a padecer SMD y LMA, así como tumores sólidos. El 40% de los cánceres en estos pacientes son carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello (lengua, boca y faringe). Son frecuentes los CEC de la piel y el tubo digestivo (esófago, estómago y colon), así como el adenocarcinoma anorrectal. El riesgo de SMD aumenta con la edad y es 2.362 veces mayor que en la población general. El riesgo actuarial de enfermedad mieloide clonal maligna es del 25% a los 18 años. Otras complicaciones potencialmente mortales son fibrosis pulmonar, fibrosis hepática y hemorragia digestiva grave.

Tratamiento

Los andrógenos pueden inducir una mejoría de la función de la médula ósea en, aproximadamente, el 70% de los pacientes y en algunos este tratamiento puede normalizar el recuento de las tres estirpes durante varios años. Los pacientes con DC se hacen refractarios a los andrógenos a medida que avanza la anemia aplásica. También tienden a ser más sensibles a los efectos adversos de los andrógenos que los pacientes con AF, lo que hace que sea importante comenzar con dosis bajas y monitorizar frecuentemente para detectar efectos adversos. Cuando la respuesta es máxima, se puede reducir lenta y gradualmente la dosis de andrógeno hasta la dosis mínima necesaria para mantener un recuento celular deseado y seguro, aunque no se pueden suspender. Se ha publicado poca información sobre el uso del tratamiento inmunosupresor en los pacientes con DC, aunque hay descripciones anecdóticas de varios pacientes a los que se había diagnosticado erróneamente de anemia aplásica adquirida y se trató con tratamiento inmunosupresor, sin respuesta. Aunque las descripciones son escasas, el tratamiento con citocinas con factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) o G-CSF, en monoterapia o combinado con eritropoyetina, parece ofrecer posibles ventajas, al menos a corto plazo. Se debe sopesar el uso de citocinas con el posible efecto promotor del crecimiento de estos fármacos sobre células de SMD o LMA todavía no detectadas.

El TPH alogénico es la única opción curativa en la insuficiencia medular grave, el SMD y la LMA. La supervivencia a largo plazo, incluso cuando los donantes de las CPH son hermanos con compatibilidad de antígenos HLA, es baja y próxima al 50%. La morbilidad y la mortalidad se deben a complicaciones relacionadas con el trasplante, como fallo del injerto, EICH, sepsis o enfermedad venooclusiva, o se deben a la aparición de complicaciones relacionadas con la DC, como fibrosis pulmonar y hemorragia digestiva relacionada con las alteraciones vasculares. La tasa de mortalidad asociada al TCPH es mayor que la que se observa en otros SHIMO y probablemente se deba a la elevada prevalencia de complicaciones vasculares pulmonares en pacientes con DC, que se relacionan con el defecto subyacente del mantenimiento de los telómeros. Aunque se conocen los genes mutados en la mayor parte de los casos de DC, no hay perspectivas inminentes de terapia génica.

Pronóstico

Hay una elevada heterogeneidad en la DC y se dispone de algunos datos sobre la correlación entre genotipo y fenotipo. Los pacientes de determinados grupos genéticos (p. ej., *TERC*, *TERT*) pueden presentar anemia aplásica grave o fibrosis hepática o pulmonar, aunque estas complicaciones pueden aparecer en fases posteriores de la vida y no tienen por qué acompañarse de afectación multisistémica. Los pacientes con otros grupos genéticos (p. ej., *DKC1*, *TINF2*, *PARN*, *ACD*, *RTEL1*) parecen tener más malformaciones físicas y mayor incidencia e inicio más temprano de anemia aplásica y cáncer. La media de edad de la muerte de los pacientes con DC a los que se diagnostica en la infancia es de, aproximadamente, 30 años. Las principales causas de muerte son insuficiencia medular, complicaciones del TPH, cáncer, problemas pulmonares mortales y hemorragia digestiva.

TROMBOCITOPENIA AMEGACARIOCÍTICA CONGÉNITA

Etiología y epidemiología

La trombocitopenia amegacariocítica congénita (TAMC) es menos frecuente que la AF, el SSD y la DC. Se transmite con un patrón autosómico recesivo. La TAMC suele manifestarse en la lactancia con trombocitopenia aislada causada por reducción o ausencia de megacariocitos en la médula ósea, con mantenimiento inicial de las estirpes granulopoyética y eritroide. La pancitopenia por anemia aplásica suele producirse en los primeros años de vida. Se ha descrito la aparición de SMD y LMA en los pacientes con TAMC y anemia aplásica persistente.

El defecto de la TAMC se relaciona directamente con mutaciones de *MPL*, el gen del receptor de la trombopoyetina. La *trombopoyetina* es un factor de crecimiento que favorece la supervivencia de las CPH y estimula la proliferación y la maduración de los megacariocitos. Los heterocigotos para el gen mutante tienen un cuadro hematológico normal, mientras que las personas afectadas tienen mutaciones de los dos alelos. Las correlaciones genotipo-fenotipo permiten predecir la evolución y el pronóstico de la enfermedad. Las **mutaciones finalizadoras** causan la pérdida completa de la función del receptor de la trombopoyetina, lo que lleva a recuentos plaquetarios bajos de forma persistente al comienzo de la lactancia por la ausencia de megacariocitos y progresión rápida a pancitopenia y anemia aplásica (**TAMC de tipo I**). La reducción de la supervivencia de las células precursoras por las mutaciones finalizadoras de *MPL* explica la evolución

de la TAMC hasta anemia aplásica, porque la trombopoyetina también tiene un efecto antiapoptósico y de supervivencia celular sobre las CPH. Las **mutaciones de aminoácido** de *MPL* se asocian a una evolución más leve de la enfermedad, una manifestación inicial más tardía, un aumento parcial y transitorio de las plaquetas durante el primer año de vida después de la presentación, y un inicio más tardío, en caso de producirse, de la pancitopenia, lo que indica una función residual del receptor (**TAMC de tipo II**). En todos los pacientes con TAMC hay una elevación constante de la trombopoyetina plasmática, con actividad biológica.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con TAMC tienen exantema petequial, hematomas o hemorragia. El inicio de los síntomas puede depender de la gravedad de la mutación y va del nacimiento al primer año de vida. La mayor parte de los pacientes con TAMC tienen rasgos físicos y pruebas de imagen normales. Aproximadamente, el 10-20% de los casos con TAMC fenotípica publicados tenía malformaciones físicas. Las alteraciones más frecuentes son neurológicas y cardíacas. Hallazgos relacionados con atrofia cerebelosa y cerebral son frecuentes y el retraso del desarrollo es una manifestación importante. Las cardiopatías congénitas incluyen comunicación interauricular e interventricular, conducto arterioso permeable, tetralogía de Fallot y coartación aórtica. Algunas de ellas pueden aparecer combinadas. Otras alteraciones incluyen trastornos de caderas y pies, malformaciones renales, alteraciones oculares y paladar hendido u ojival. Algunos pacientes tienen microcefalia y una cara anormal.

Pruebas de laboratorio

La **trombocitopenia** es el principal hallazgo de laboratorio en la TAMC, con normalidad de la concentración de hemoglobina y el recuento leucocitario inicialmente. Las plaquetas en la sangre periférica están reducidas o totalmente ausentes. Al igual que en otros SHIMO, los ERI pueden ser macrocíticos. La hemoglobina F puede estar elevada y puede haber mayor expresión del antígeno i. Las muestras iniciales del aspirado y la biopsia de la médula ósea muestran celularidad normal con marcada reducción o ausencia de megacariocitos. En los pacientes en los que aparece anemia aplásica hay disminución de la celularidad de la médula ósea, con sustitución por grasa; también hay reducción simétrica de las estirpes eritropoyética y granulopoyética.

Diagnóstico

Si la trombocitopenia persiste después del periodo neonatal o se asocia a una respuesta adecuada a la transfusión de plaquetas y no hay ninguna causa precipitante evidente, como infecciones o reacciones inmunológicas, está indicada la realización de aspirado y biopsia de la médula ósea. La deficiencia de megacariocitos en estos casos sugiere el diagnóstico y el análisis de mutaciones lo confirmará. Si la TAMC se produce en el momento del nacimiento o poco después, se debe distinguir de otras causas de trombocitopenia neonatal hereditaria y adquirida. La trombocitopenia con ausencia del radio (**síndrome TAR**) se distingue de la TAMC porque en la TAR están ausentes los radios. La distinción de la DC puede ser evidente por la falta de hallazgos mucocutáneos, neurológicos e inmunológicos que son característicos de las formas de aparición temprana de la DC. La longitud de los telómeros menor del percentil 1 de los controles sanos ajustado por la edad es característica de la DC, pero no de la TAMC. Por último, en la TAMC los linfocitos sanguíneos no tienen aumento de las roturas cromosómicas cuando se los expone a DEB, lo que permite distinguir este trastorno de la anemia de Fanconi.

Complicaciones

En algunos pacientes aparecen alteraciones citogenéticas clonales en la médula ósea, como monosomía 7 y trisomía 8. La TAMC puede transformarse en un SMD y en leucemia aguda, aunque no se puede definir el riesgo real por la baja frecuencia de la enfermedad y la escasez de los datos publicados.

Tratamiento y pronóstico

La tasa de mortalidad por hemorragia trombocitopénica, complicaciones de la anemia aplásica o transformación leucémica en pacientes con **mutaciones finalizadoras** de *MPL* es próxima al 100% si no mejora la función de la médula ósea. Los pacientes con **mutaciones de aminoácido** tienen una evolución más leve, aunque pueden seguir teniendo complicaciones graves. El TPH es la única opción curativa. Se curan la mayor parte de los pacientes con TAMC a los que se les realiza un TPH, especialmente si los donantes son hermanos con compatibilidad de los antígenos HLA. Antes del trasplante, las transfusiones de plaquetas se deben realizar solo cuando sean necesarias.

El recuento plaquetario no debe ser siempre la única indicación del tratamiento, que también estará indicado por los síntomas, como la hemorragia manifiesta. Se prefieren las plaquetas leucorreducidas procedentes de un único donante para reducir al mínimo la sensibilización. En un paciente que es candidato a un TPH, todos los hemoderivados deben estar irradiados y libres de citomegalovirus. Los corticoides no son un tratamiento eficaz de la trombocitopenia. No hay datos que respalden el uso de andrógenos para mejorar transitoriamente la anemia aplásica. En algunos pacientes (TAMC de tipo II) podría ser adecuado el uso de fármacos trombopoyéticos, como eltrombopag y romiplostim, y se deben realizar más estudios. Sin embargo, la fibrosis medular que puedan inducir estos fármacos y el riesgo de SMD y leucemia en la TAMC hacen que el TPH sea el tratamiento preferido en los pacientes con citopenias graves.

OTRAS ANEMIAS APLÁSICAS HEREDITARIAS

Con la introducción de métodos de cribado pangenómico se ha identificado un número elevado de genes asociados a insuficiencia medular con pancitopenia (v. tabla 495.1). Los trastornos asociados a genes específicos pueden variar en el fenotipo, pero frecuentemente incluyen malformaciones físicas, distribución familiar, edad temprana de inicio de la enfermedad, pancitopenia y riesgo de SMD y LMA. Hay una superposición significativa entre los síndromes de pancitopenia hereditarios y entre los síndromes de SMD y LMA familiares.

Disgenesia reticular

La disgenesia reticular es una variante de la immunodeficiencia combinada grave con agranulocitosis congénita. También puede haber anemia y trombocitopenia. La disgenesia reticular se debe a mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas del gen de la adenilatocinasa 2 mitocondrial (*AK2*) del cromosoma 1p35. Puede haber otros genes adicionales y otras formas de herencia, y es posible que se descubran más en el futuro. En la disgenesia reticular hay ausencia de inmunidad celular y humorla, y también se observa linfopenia y neutropenia graves. El grado de anemia y trombocitopenia es variable, y a veces aparece anemia aplásica grave. Las muestras de la médula ósea son hipocelulares, con gran reducción de los elementos mieloídes y linfoides. El único tratamiento curativo es el TPH.

Hipoplasia de cartílago-cabello

La hipoplasia de cartílago-cabello (HCH) es un síndrome autosómico recesivo que se ve principalmente en poblaciones finlandesas y amish. Se caracteriza por disostosis metafisaria, enanismo con extremidades cortas y cabello fino y ralo. Otros hallazgos esqueléticos son escoliosis, lordosis, deformidad torácica y deformidad en varo de las extremidades inferiores. También puede haber trastornos digestivos. La HCH está causada por mutaciones en el gen *RMRP*. La mayor parte de los pacientes tiene anemia macrocítica, que a veces es grave y persistente. La neutropenia, la linfopenia y la predisposición al linfoma y otros cánceres son también características de este síndrome. El TPH es curativo.

OTROS SÍNDROMES HEREDITARIOS QUE A VECES CURSAN CON INSUFICIENCIA MEDULAR SIGNIFICATIVA

Síndrome de Down

El síndrome de Down (trisomía 21) tiene una asociación específica con alteraciones hematológicas. Los pacientes tienen propensión a padecer leucemias linfoblásticas y mieloblasticas agudas, especialmente leucemia megacítica aguda. Se han descrito algunos pacientes con síndrome de Down y pancitopenia causada por anemia aplásica.

Síndrome de Dubowitz

El síndrome de Dubowitz es un trastorno autosómico recesivo que se caracteriza por cara peculiar, eccema del lactante, talla baja y microcefalia leve. La cara es pequeña, con un reborde supraorbitario poco marcado, un puente nasal al mismo nivel que la frente, hendiduras palpebrales cortas, ptosis variable y micrognatia. Estos pacientes tienen propensión al cáncer. Aproximadamente, el 10% de los pacientes tiene trastornos hematopoyéticos, como pancitopenia moderada, anemia hipoplásica, hipoplasia medular y anemia aplásica totalmente desarrollada. El síndrome de Dubowitz se asocia a mutaciones en *NSUN2* (una ARN metiltransferasa) y *LIG4* (una ADN ligasa nuclear).

Síndrome de Seckel

El síndrome de Seckel (SCKL), a veces denominado «enanismo con cabeza de pájaro», es un trastorno autosómico recesivo del desarrollo que se caracteiza por marcado retraso del crecimiento y deficiencia mental, microcefalia,

cara hipoplásica con nariz prominente y orejas de implantación baja y/o malformadas. Aproximadamente, el 25% de los pacientes tiene anemia aplásica o neoplasias malignas. Hay una amplia heterogeneidad genética que abarca, al menos, 8 tipos clasificables: SCKL1, mutación de *ATR*; SCKL2, mutación de *RBBP8*; SCKL3, localizada en 14q21-q22; SCKL4, mutación de *CENPJ*; SCKL5, mutación de *CEP152*; SCKL6, mutación de *CEP63*; SCKL7, mutación de *NIN*; y SCKL8, mutación de *ATRIP*.

Displasia inmunoósea de Schimke

La displasia inmunoósea de Schimke es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones de la proteína de remodelado de la cromatina *SMARCAL1*. Los pacientes tienen displasia espondiloepifisaria con lordosis lumbar exagerada y abdomen prominente. Hay cambios cutáneos pigmentarios y coloración y configuración anómalas de los dientes. La disfunción renal puede ser problemática, con proteinuria y síndrome nefrótico. Aproximadamente, el 50% de los pacientes presenta hipotiroidismo; el 50% sufre isquemia cerebral; el 10% tiene insuficiencia medular con neutropenia, trombocitopenia y anemia, y el 5% tiene predisposición a padecer un linfoma no Hodgkin. Casi todos los pacientes tienen linfopenia y alteración de la inmunidad celular. En dos descripciones de casos publicadas, a dos pacientes se les realizó con éxito un trasplante de médula ósea.

Síndrome de Noonan

El síndrome de Noonan es un trastorno del desarrollo caracterizado por «cara de Noonan» (hipertelorismo, ptosis, cuello corto y orejas de implantación baja), talla baja, cardiopatía congénita y múltiples alteraciones esqueléticas y hematológicas. Es, principalmente, un trastorno autosómico dominante compuesto por múltiples tipos genéticos (v. tabla 495.1). Las mutaciones heterocigotas de *PTPN11* causan, aproximadamente, el 50% de los casos de síndrome de Noonan. Otros casos se deben a mutaciones en otros genes asociados a la vía RAS, como *KRAS*, *SOS1* y *NRAS*. También se han identificado formas autosómicas recesivas por mutaciones de *SHOC2* o *CBL*. Además de una asociación con la leucemia mielomonocítica juvenil, los pacientes con síndrome de Noonan pueden presentar trombocitopenia amegacariocítica, además de pancitopenia con médula hipocelular.

SÍNDROMES HEREDITARIOS DE INSUFICIENCIA DE LA MÉDULA ÓSEA NO CLASIFICADOS

Los SHIMO no clasificados son trastornos heterogéneos que pueden representar presentaciones atípicas de enfermedades identificables o puede tratarse de nuevos síndromes. Se ha visto que esto es así con métodos no sesgados, como paneles completos de todos los genes de SHIMO conocidos independientemente de las manifestaciones hematológicas (p. ej., neutropenia aislada o pancitopenia) y no hematológicas, y con métodos de secuenciación panexómico/pangenómico. Estos trastornos no encajan en las enfermedades genéticas clásicas con insuficiencia medular porque pueden no ser evidentes todas las manifestaciones de la enfermedad en la consulta inicial. Todos ellos se caracterizan por diversas citopenias causadas por una médula ósea hiporregenerativa, con o sin manifestaciones físicas. En comparación con los trastornos clásicos (presentación con, aproximadamente, 1 mes), los lactantes con trastornos no clasificados consultan más tarde (9 meses) y tienen citopenias en una o en múltiples estirpes, anemia aplásica, mielodisplasia o neoplasias malignas, con una expresión variable de malformaciones. La tabla 495.4 enumera los criterios para el diagnóstico, que incluyen pruebas de insuficiencia medular crónica, además de factores que indican una elevada probabilidad de enfermedad hereditaria (p. ej., antecedentes familiares, malformaciones congénitas, edad temprana en la presentación).

Cuando los pacientes consultan más tarde y no tienen malformaciones físicas, no se puede descartar una etiología adquirida. El estudio genético detallado para detectar genes de SHIMO conocidos o el estudio mediante secuenciación panexómico/pangenómico puede identificar una causa hereditaria. Además, durante el seguimiento se ha visto que algunos síndromes tienen manifestaciones físicas típicas.

La determinación de la causa genética real ayuda a agrupar a los pacientes según la enfermedad y guía el asesoramiento y el tratamiento médico correcto. En muchos casos es urgente la aplicación de un plan de tratamiento. En estos pacientes, el tratamiento depende del tipo de complicaciones que el paciente tenga en la presentación y de las lecciones que se pueden aprender de la experiencia publicada sobre casos no clasificados en la bibliografía médica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 495.4

Criterios del registro canadiense de insuficiencia medular hereditaria (Canadian Hereditary Marrow Failure Registry) de los síndromes hereditarios de insuficiencia medular no clasificados

CUMPLE LOS CRITERIOS 1 Y 2:

1. No cumple los criterios de ningún síndrome hereditario de insuficiencia medular definido*
2. Cumple los dos criterios siguientes:

CUMPLE AL MENOS 2 DE LOS CRITERIOS SIGUIENTES:

- a. Citopenia(s) crónica(s) detectada(s) al menos 2 ocasiones en un periodo de, al menos, 3 meses[†]
- b. Reducción de los progenitores medulares o reducción del potencial clonogénico de las células progenitoras hematopoyéticas, o datos de hematopoyesis ineficaz[‡]
- c. Hemoglobina fetal elevada para la edad[‡]
- d. Macrocitosis de los eritrocitos (no debida a hemólisis ni deficiencia nutricional)

CUMPLE AL MENOS 1 DE LOS CRITERIOS SIGUIENTES:

- a. Antecedentes familiares de insuficiencia medular
- b. Manifestación inicial a una edad <1 año
- c. Malformaciones en múltiples sistemas que sugieren un síndrome hereditario

*Las directrices diagnósticas del registro Canadian Inherited Marrow Failure Registry para síndromes seleccionados se han adaptado de la bibliografía médica y se pueden consultar en www.sickkids.ca/cimfr.

[†]La citopenia se definió como sigue: neutropenia, recuento de neutrófilos $<1.5 \times 10^9/l$; trombocitopenia, recuento plaquetario $<150 \times 10^9/l$; anemia, concentración de hemoglobina >2 desviaciones típicas por debajo de la media, ajustada para la edad.

[‡]Se deben excluir por métodos clínicos o de laboratorio las hemoglobinopatías con eritropoyesis ineficaz y hemoglobina F alta.

Modificada de Teo JT, Klaassen R, Fernandez CV, et al: Clinical and genetic analysis of unclassifiable inherited bone marrow failure syndromes, *Pediatrics* 22:e139–e148, 2008.

Capítulo 496**Pancitopenias adquiridas**

John H. Fargo y Jeffrey D. Hord

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Ciertos fármacos, productos químicos, toxinas, agentes infecciosos, radiaciones o trastornos inmunitarios pueden producir pancitopenia por destrucción directa de los progenitores hematopoyéticos, por alteración del microambiente de la médula ósea o por supresión inmunitaria de los elementos medulares (tablas 496.1 y 496.2). Siempre que se encuentre una pancitopenia en un niño será necesario buscar cuidadosamente los posibles antecedentes de exposición a los factores de riesgo conocidos. La posibilidad de una predisposición genética a la insuficiencia medular ha de tenerse en cuenta, incluso en ausencia de los hallazgos físicos clásicos que se asocian a ellas (v. cap. 495). Muchos casos infantiles de insuficiencia medular son idiopáticos, es decir, no se puede identificar ninguna causa específica. En muchos de ellos probablemente participe un mecanismo inmunitario mediado por linfocitos T activados y destrucción por citocinas de las células precursoras y progenitoras de la médula ósea. Los pacientes con un diagnóstico inicial de anemia aplásica pueden haber desarrollado mutaciones somáticas en genes asociados a síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloide aguda (LMA). Con el tiempo, la hematopoyesis clonal debida a estas mutaciones somáticas adquiridas puede llevar a la aparición de mielodisplasia (SMD) o LMA. La incidencia global de la anemia aplásica adquirida es relativamente escasa, con una frecuencia aproximada en Estados Unidos y en Europa, tanto en niños como en adultos, de 2-6 casos/millón de habitantes/año. La incidencia es más elevada en Asia, con 14 casos/millón de habitantes/año en Japón.

La exposición a muchos fármacos y sustancias químicas distintas, entre ellos algunos agentes quimioterápicos, insecticidas, antibióticos, anticonvulsionantes, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y drogas, puede causar una grave supresión de la médula ósea. Algunos de los productos

Tabla 496.1

Etiología de las anemias aplásicas adquiridas

Radiación, fármacos y sustancias químicas

Previsibles: quimioterapia, benceno

Idiosincrásicos: cloranfenicol, antiepilépticos, oro,

3,4-metilenodioximetanfetamina, AINE, antibióticos

V. también la tabla 496.2.

Virus

Citomegalovirus

Epstein-Barr

Hepatitis B

Hepatitis C

Hepatitis no A, no B, no C (hepatitis seronegativa)

VIH

Enfermedades inmunitarias

Fascitis eosinofílica

Hipoimmunoglobulinemia

Timoma

Embarazo

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Ocupación de la médula ósea

Leucemia

Mielodisplasia

Mielofibrosis

Autoinmunitaria

Nutricional

Vitamina B₁₂

Folato

Cobre

Otras

Disqueratosis congénita críptica (sin signos físicos)

Haploinficiencia de la transcriptasa inversa telomerasa

más importantes son el benceno, el cloranfenicol, el oro y la 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA, éxtasis).

También diversos virus pueden producir, de manera directa o indirecta, insuficiencia medular. Clásicamente, el *parvovirus B19* se asocia a aplasia eritrocitaria (ERI) aislada, pero en los pacientes con drepanocitosis o inmunodeficiencia puede provocar una pancitopenia transitoria (v. cap. 278). Las infecciones por muchos de los virus de la hepatitis, virus herpes, virus de Epstein-Barr (v. cap. 281), citomegalovirus (v. cap. 282) y VIH (v. cap. 302) también pueden producir pancitopenias prolongadas.

En los pacientes con signos de insuficiencia medular se deberían realizar pruebas para descartar formas hereditarias de insuficiencia medular, **hemoglobinuria paroxística nocturna** (HPN; v. cap. 488) y las enfermedades del colágeno vascular. La pancitopenia sin blastos periféricos puede deberse a la ocupación de la médula ósea por blastos leucémicos o por células de neuroblastoma.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La clave de la anemia aplásica es la pancitopenia periférica asociada a una médula ósea hipoplásica o aplásica. La gravedad de la evolución clínica es proporcional al grado de mielosupresión. La **anemia aplásica grave** se define como un cuadro en el que existe un compromiso grave de 2 estirpes celulares o más (recuento absoluto de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$, recuento de plaquetas $<20.000/\text{mm}^3$, recuento de reticulocitos $<1\%$ tras la corrección del hematocrito) en un paciente en el que la biopsia de la médula ósea revela una celularidad $<30\%$. Aproximadamente, el 65% de los pacientes que se presentan inicialmente con una forma de **anemia aplásica moderada** (recuento absoluto de neutrófilos de 500-1.500/mm³, recuento de plaquetas de 20.000-100.000/mm³, recuento de reticulocitos $<1\%$) progresará con el tiempo hasta cumplir criterios de la forma más grave en caso de ser seguidos únicamente mediante observación. La insuficiencia medular puede ser consecuencia del efecto citotóxico directo de un fármaco o una sustancia química sobre las células precursoras hematopoyéticas (CPH) o puede deberse a una citotoxicidad celular o dependiente de anticuerpos. Existen pruebas sólidas de que la causa de muchos casos de anemia aplásica idiopática es un proceso inmunitario con proliferación de los linfocitos T activados circulantes productores de citocinas (interferón γ) que inhiben la hematopoyesis. Las alteraciones en la longitud telomérica y en la actividad de la telomerasa de

Tabla 496.2 Fármacos y toxinas asociados a anemia aplásica

DEPENDIENTE DE LA DOSIS

Fármacos antineoplásicos

Antimetabolitos: fluorouracilo, mercaptopurina, 6-tioguanina, metotrexato, arabinósido de citosina, gemcitabina, fludarabina, cladribina, pentostatina, hidroxiurea

Fármacos alquilantes y productores de enlaces cruzados: busulfano, ciclofosfamida, clorambucilo, mostaza nitrogenada, melfalán, cisplatino, carboplatino, ifosfamida, nitrosoureas (BCNU y CCNU), mitomicina C

Antibióticos citotóxicos: daunorubicina, doxorubicina, mitoxantrona

Alcaloides vegetales: vinblastina, paclitaxel

Inhibidores de la topoisomerasa: etopósido

Fármacos antimicrobianos

Cloranfenicol, dapsona, fluorocitosina

Fármaco antiinflamatorio y antirreumático

Colquicina

Insecticidas

Clordano, clorofenotano (DDT), lindano, paratón

Otras sustancias químicas

Benceno

Productos químicos que contienen benceno: queroseno, clorofenoles, tetracloruro de carbono

INDEPENDIENTE DE LA DOSIS*

Idiosincrásica, probablemente de mecanismo inmunitario

Fármacos antimicrobianos

Cloranfenicol, dapsona, sulfonamidas, tetraciclina, meticilina, anfotericina, quinacrina, cloroquina, pirimetamina

Anticonvulsionantes

Hidantoinas, carbamacepina, fenacetina, primidona, etosuximida

Antiinflamatorios

Fenilbutazona, indometacina, ibuprofeno, oxifenbutazona, sulindaco, naproxeno

Antiarrítmicos

Quinidina, tocainida, procainamida

Metales

Oro, arsénico, mercurio, bismuto

Antihistamínicos

Cimetidina, ranitidina, clorfeniramina, pirilamina, tripelenamina

Diuréticos

Acetazolamida, furosemida, clorotiacida, metazolamida

Fármacos hipoglucemiantes

Clorpropamida, tolbutamida

Fármacos antitiroideos

Propiltiouracilo, perclorato potásico, metiltiouracilo, metimazol, carbimazol

Antihipertensivos

Metildopa, enalapril, captopril

Sedantes

Clordiacepóxido, clorpromacina, meprobamato, proclorperacina

*Debe considerarse que la mayor parte de los fármacos de este grupo posiblemente se asocian a anemia aplásica.

De Goldman-Cecil medicine, ed 25, vol 1, Philadelphia, 2016, Elsevier (Table 165.2, p 1115).

los precursores granulocíticos y el aumento de la expresión del ligando Flt3 de la superficie celular (un miembro del receptor de clase III de la familia de la tirosina cinasa) en los linfocitos de los pacientes con anemia aplásica sugieren que la apoptosis precoz de los progenitores hematopoyéticos puede desempeñar un papel en la patogenia de esta enfermedad.

Entre las alteraciones citogenéticas asociadas a la anemia aplásica se ha descrito disomía 6p uniparental, monosomía 7/del (7q), y trisomía 8, 6 o 15. Entre los genes asociados a la anemia aplásica están los genes del complejo del telómero (*TERT*, *TERC*) y *BCOR/BCORL*, *PIGA*, *DNMT3A* y *ASXL1*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS, PRUEBAS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La pancitopenia supone un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca, infección, hemorragia y fatiga. La pancitopenia adquirida suele caracterizarse por anemia, leucopenia y trombocitopenia, dentro de un cuadro de elevación de las concentraciones séricas de citocinas. En el diagnóstico diferencial deben considerarse otras enfermedades tratables, como el cáncer, las enfermedades vasculares del colágeno, la HPN y las infecciones, que pueden responder a tratamientos específicos (inmunoglobulina i.v. en el caso del parvovirus). Es importante el estudio detallado en la extensión de sangre periférica de las características morfológicas de los ERI, los leucocitos y las plaquetas. Para valorar la actividad eritropoyética, debe hacerse un recuento reticulocitario. En los niños siempre hay que tener presente la posibilidad de una pancitopenia congénita, por lo que debe realizarse un estudio de las roturas cromosómicas para descartar la **anemia de Fanconi** (v. cap. 495). La presencia de hemoglobina fetal apoya una pancitopenia congénita, pero no es diagnóstica. Para valorar la posibilidad de una HPN, la prueba más sensible es la detección por citometría de flujo del CD55 y CD59 en los eritrocitos. El estudio de la médula ósea se hace mediante aspirado y biopsia, examinando cuidadosamente las características morfológicas, la celularidad y los datos citogenéticos anormales.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los niños con pancitopenia adquirida requiere una asistencia general completa que complementa el intento de tratar la insuficiencia medular subyacente. Cuando existe un familiar con un antígeno leucocitario humano compatible, el trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH) alo-génico ofrece el 90% de posibilidades de supervivencia a largo plazo. El régimen de preparación típico incluye, en la actualidad, ciclofosfamida, fludarabina y globulina antitimocítica de caballo (GAT). Los datos preliminares también sugieren que se puede trasplantar con éxito a los niños con anemia aplásica grave utilizando acondicionamiento con *alemtuzumab* (anticuerpo monoclonal humanizado contra CD52 en los linfocitos). Los riesgos del trasplante de médula ósea son las complicaciones inmediatas del trasplante, el fracaso del injerto y la enfermedad de injerto contra huésped. Entre los efectos adversos tardíos asociados con el trasplante se encuentran las neoplasias secundarias, las cataratas, la baja estatura, el hipotiroidismo y la disfunción gonadal (v. caps. 163 y 164). Solo aproximadamente el 20% de los pacientes tiene un familiar con un antígeno HLA compatible, por lo que en la mayoría de los casos no es posible el TCPH de donante compatible emparentado.

En los enfermos que no tienen hermanos compatibles, el principal método terapéutico consiste en la inmunosupresión con GAT de caballo y ciclosporina, con un índice de respuesta del 70-80%. El tiempo medio de respuesta es 6 meses. Cuando se suspende la medicación inmunosupresora, las recidivas se presentan hasta en el 30% de los pacientes que respondieron inicialmente. En algunos pacientes se debe mantener el tratamiento con ciclosporina durante varios años para mantener la respuesta hematológica. De los casos que recidivan tras la inmunosupresión, alrededor del 50% responde a un segundo tratamiento con GAT y ciclosporina. Tras la inmunosupresión existe un mayor riesgo (<10%) de enfermedades clonales de la médula ósea (como LMA, SMD o HPN) con alteraciones del cariotipo, que afectan con mayor frecuencia a los cromosomas 6, 7 y 8. Cuando se trata a pacientes con neutropenia muy grave (recuento absoluto de neutrófilos <200/mm³), para acelerar la recuperación de los neutrófilos puede añadirse un factor estimulante de colonias hematopoyéticas (p. ej., CSF de granulocitos o CSF de granulocitos-macrófagos) al tratamiento con ciclosporina y GAT, aunque no existen datos claros que apoyen que este tratamiento influya sobre la tasa de respuesta o la supervivencia. Un recuento basal de reticulocitos más alto se correlaciona con una probabilidad aumentada de respuesta a la inmunosupresión y supervivencia. Existe una correlación inversa entre la longitud de los telómeros y la probabilidad de recaída tras la inmunosupresión.

En los enfermos que no responden a la inmunosupresión o que reciden al retirarla, queda la opción de un TCPH compatible de donante no emparentado y de un TCPH de un familiar haploidéntico tras producir depleción de los linfocitos T, con unas tasas de respuesta próximas al 90%. Se han realizado trasplantes de sangre del cordón umbilical en este grupo de pacientes refractarios, pero existe una incidencia significativa de falta de prendimiento. La ciclofosfamida a dosis elevadas se ha utilizado con éxito en el tratamiento de los pacientes con anemia aplásica recién diagnosticada y en los pacientes que no responden adecuadamente a la inmunosupresión. Este tratamiento produce una pancitopenia grave prolongada, lo que aumenta el riesgo de infecciones potencialmente mortales, en especial infecciones fúngicas. Otros tratamientos que se utilizaron en el pasado con resultados inconsistentes son los andrógenos, los corticoides y la plasmaférésis. Los

estudios preliminares en realización con *eltrombopag* (un fármaco mimético de trombopoietina oral) o alemtuzumab han sido prometedores en pacientes con enfermedad refractaria. El uso de eltrombopag ha conseguido una respuesta hematológica con mejora de los recuentos de plaquetas y neutrófilos y de la concentración de hemoglobina en algunos casos. En los pacientes que han respondido, las biopsias de médula ósea han confirmado la normalización de las tres líneas de la hematopoyesis; algunos pacientes dependientes de las transfusiones de plaquetas o eritrocitos dejaron de necesitarlas. El alemtuzumab en monoterapia en la enfermedad refractaria se asoció a mayores tasas de respuesta y de supervivencia a los 3 años que ciclos adicionales de GAT y ciclosporina.

COMPLICACIONES

Las complicaciones más importantes de la pancitopenia grave son las relacionadas con el riesgo de hemorragias potencialmente mortales debidas a la trombocitopenia prolongada e infecciones secundarias a la neutropenia crónica. Los pacientes con neutropenia prolongada como consecuencia de una insuficiencia medular no solo corren un riesgo mayor de infecciones bacterianas graves, sino también de micosis invasoras. Los pacientes que han recibido transfusiones regulares de ERI durante un período de tiempo prolongado tienen mayor riesgo de desarrollar aloanticuerpos contra los antígenos de los ERI y pueden necesitar tratamiento quelante del hierro por la sobrecarga de hierro asociada a las transfusiones. Los principios generales del *tratamiento de soporte* necesario para la mielosupresión relacionada con la quimioterapia en los enfermos con cáncer, medidas que han evolucionado, deben aplicarse en su totalidad también a los enfermos con pancitopenias adquiridas.

PRONÓSTICO

La recuperación espontánea de la pancitopenia es rara. La mortalidad de la pancitopenia grave no tratada es de alrededor del 50% en los 6 meses siguientes al diagnóstico y >75% de forma global, y las infecciones y las hemorragias son las causas más importantes de morbilidad y mortalidad. La mayoría de los niños con anemia aplásica grave adquirida responden al trasplante medular alogénico o a la inmunosupresión, con lo que recuperan unos recuentos sanguíneos normales o casi normales.

PANCITOPENIA SECUNDARIA A OCUPACIÓN MEDULAR

Los procesos que infiltran o sustituyen la médula ósea pueden manifestarse como una pancitopenia adquirida. La infiltración puede ocurrir por una neoplasia maligna (clásicamente neuroblastoma o leucemia) o como consecuencia de mielofibrosis, SMD u osteoporosis. Aunque rara vez, los signos de anemia hipoplásica pueden preceder, en general en pocos meses, a la aparición de la leucemia aguda, fenómeno que conviene tener en cuenta cuando se valora y se controla a niños que presentan lo que parece una anemia aplásica adquirida. El estudio morfológico de la sangre periférica y de la médula ósea, al igual que los estudios citogenéticos de esta última, son esenciales para establecer el diagnóstico de leucemia, mielofibrosis y SMD.

La mielodisplasia es muy rara en los niños, pero, cuando se presenta, su curso clínico es más agresivo que el de un SMD de la misma categoría en el adulto. El SMD pediátrico puede subdividirse en **citopenia refractaria de la infancia** (blastos en sangre periférica, <2% y blastos en médula, <5%), **anemia refractaria con exceso de blastos** (blastos en sangre periférica, 2-19% o blastos medulares, 5-19%) y **anemia refractaria con exceso de blastos en transformación** (blastos en sangre periférica y/o medulares, 20-29%). Cuando un niño tiene más del 30% de blastos se suele hablar de *leucemia mielocítica aguda*.

Los síndromes mielodisplásicos constituyen un grupo heterogéneo de trastornos con insuficiencia medular que tienen en común una eritropoyesis ineficaz que da lugar a pancitopenia a lo largo del tiempo. En un grupo hay mutaciones somáticas (en >25 genes) que dan lugar al SMD. En otro grupo, generalmente en pacientes más jóvenes (<55 años), hay supresión autoinmunitaria de la hematopoyesis por la expansión clonal de linfocitos T, particularmente en pacientes con un cuadro similar a la anemia aplásica idiopática. En todos los pacientes se deben descartar otras causas de SMD (fármacos y deficiencia de vitamina B₁₂, folato o cobre).

Algunas enfermedades hereditarias se asocian con mayor riesgo de desarrollar SMD, como el síndrome de Down, la neutropenia congénita grave, el síndrome de Noonan, la anemia de Fanci, el mosaicismo de la trisomía 8, la neurofibromatosis, el síndrome de Shwachman-Diamond y algunos síndromes de SMD familiar causados por mutaciones de los genes ANKRD26, CEBPA, DDX41, ETV6, GATA2, RUNX1 y SRP72. Alrededor del 50% de los pacientes con SMD presenta anomalías clonales importantes en la médula ósea, la más frecuente de las cuales es la monosomía 7, aunque no influye

sobre el pronóstico. Las lesiones de cariotipo estructuralmente complejo tiene un pronóstico muy malo (v. cap. 495).

El tiempo de transición de los SMD infantiles a una leucemia aguda es relativamente corto, de 14 a 26 meses, por lo que debe considerarse la posibilidad de un tratamiento agresivo, por ejemplo, un TCPH, poco después del diagnóstico. La supervivencia tras el TCPH alogénico es de alrededor del 60%. El SMD y la leucemia mieloide aguda en los niños con síndrome de Down podrían ser excepciones al abordaje terapéutico agresivo, pues estas enfermedades en esta población concreta responden muy bien a la quimioterapia convencional, con tasas de supervivencia a largo plazo >80%.

La decisión sobre cómo tratar a un niño con SMD que carezca de un donante de CPH adecuado debe tomarse teniendo en consideración la alteración clonal específica encontrada en la médula ósea del paciente. La lenalidomida consigue las mejores respuestas entre los pacientes que presentan la alteración cromosómica 5q – . El tratamiento inmunosupresor con GAT y ciclosporina es más eficaz en los pacientes con trisomía 8, en especial cuando existe un clón de HPN. El mesilato de imatinib actúa sobre las mutaciones en la familia de genes del receptor de tirosina cinasa presentes en los pacientes con t(5;12) y del(4q12). Los fármacos hipometilantes del ADN, como la azacitidina y la decitabina, también se han utilizado para tratar el SMD sin una diana molecular conocida y han logrado cierto efecto.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 6

Transfusiones de componentes sanguíneos

Capítulo 497 Transfusiones de eritrocitos y tratamiento con eritropoyetina

Cassandra D. Josephson
y Ronald G. Strauss

Los eritrocitos (ERI) se transfunden para aumentar la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre y, por tanto, conseguir aumentar o mantener una oxigenación adecuada de los tejidos. Es posible que no se consiga este objetivo sencillamente aumentando la concentración de hemoglobina (Hb) o el hematocrito (Hto) mediante una transfusión de ERI, porque la oxigenación tisular depende de varios factores adicionales, incluida la liberación de oxígeno de los eritrocitos, el flujo de sangre microvascular y la difusión del oxígeno hacia las células de los tejidos. Aunque se han realizado algunos intentos de relacionar de forma precisa la concentración de Hb o los valores del Hto tras la transfusión de sangre con los cambios en la oxigenación del tejido tras esta (p. ej., mejora de los patrones de oxigenación relativos entre el cerebro y el mesenterio valorados mediante técnica espectroscópica próxima al infrarrojo seriada), la decisión de realizar una transfusión de eritrocitos por indicaciones fisiológicas, en lugar de según el grado de anemia, sigue siendo objeto de investigación. Esta información se puede aplicar a los métodos para la transfusión tanto en lactantes prematuros/recién nacidos como en niños y adolescentes. Sin embargo, los recién nacidos, especialmente los lactantes con un peso al nacer extremadamente bajo (≤ 1.000 g) no son niños «pequeños» (es decir, la fisiología de los ERI y la fisiopatología de la anemia de la prematuridad son únicas); por tanto, las transfusiones de ERI en recién nacidos y niños se analizan por separado.

TRANSFUSIONES DE ERI EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Las normas para las transfusiones de ERI en niños y adolescentes tratan de mantener una concentración de Hb o un Hto específicos que se consideren óptimos (según la mejor evidencia disponible) para el cuadro clínico presente en el momento de la transfusión. Las recomendaciones son parecidas a las de los adultos ([tabla 497.1](#)). La administración de estas transfusiones podría ser más restrictiva en los niños, puesto que las concentraciones normales de Hb son menores en los niños sanos que en los adultos y los niños no tienen las enfermedades cardiorrespiratorias, vasculares y multiorgánicas subyacentes que desarrollan los adultos a causa del envejecimiento y que indican la necesidad de realizar la transfusión de ERI. En consecuencia, la capacidad de los niños para compensar la pérdida de ERI es mayor que la observada en ancianos, motivo por el que necesitan menos soporte con transfusiones de ERI. En general, existe cada vez mayor tendencia a utilizar estrategias para el manejo de la sangre de los pacientes, incluyendo prácticas de transfusión más conservadoras (es decir, aceptar valores de Hto pretransfusionales más bajos para indicar la transfusión de ERI) en pacientes de cualquier edad, recomendación que se basa en pruebas científicas.

En el **periodo perioperatorio** no es necesario para la mayoría de los niños mantener cifras de Hb de 8 g/dl o mayores, concentración que es deseable en los adultos. Por el contrario, una Hb ≥ 7 g/dl es un valor aceptable, aunque el valor óptimo para el paciente individual se basa en datos clínicos y de laboratorio, que dependen de los siguientes factores. A la hora de calcular la concentración deseable de Hb preoperatoria, se debería tener en consideración la pérdida estimada de sangre según la intervención planificada y la velocidad de sangrado. Para administrar una transfusión de ERI postoperatoria, debe existir una razón concluyente, como una hemorragia mantenida con inestabilidad hemodinámica, pues casi todos los niños (excepto en el caso de hemorragias mantenidas) pueden restablecer, en un tiempo relativamente corto, su masa ERI con la administración de hierro.

Las medidas más importantes para el tratamiento de la **hemorragia aguda** son controlarla y, si la pérdida de sangre es modesta, restablecer el volumen de sangre circulante y la perfusión de los tejidos con soluciones cristaloideas o, con menor frecuencia, coloides. Si la pérdida de sangre calculada es $>25\%$ del volumen circulante (>15 ml/kg de un volumen estimado total de sangre de 60 ml/kg) y el paciente permanece inestable a pesar de los líquidos intravenosos (i.v.) iniciales, se deben administrar concentrados de ERI sin

vacilación indebida, junto con transfusiones de plasma, con una relación de ERI:volumen plasmático de 1:1. Algunos expertos recomiendan transfundir plaquetas precozmente si la hemorragia es continua o «masiva» (es decir, aproximadamente 1 volumen de sangre o 60 ml/kg, que puede producirse muy rápidamente en lactantes y niños pequeños). Se discuten los detalles sobre las transfusiones combinadas de eritrocitos y plasma, la relación con el volumen transfundido y la necesidad de añadir plaquetas para tratar a los pacientes que sangran. Por eso, cada hospital debería desarrollar y seguir un protocolo de «transfusión masiva» para garantizar la constancia de sus prácticas.

En los niños en estado crítico con enfermedad cardíaca o pulmonar grave que requiere respiración asistida, la actitud habitual consiste en mantener la concentración de Hb próxima a los valores normales, aunque la eficacia de esta práctica no se ha demostrado bien. Se emplea un abordaje parecido en los trastornos cardíacos, pulmonares o cardiopulmonares agudos en niños tratados mediante oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO).

La cifra de concentración de Hb o el Hto previo a la transfusión que indican la necesidad de realizar una transfusión de eritrocitos sigue siendo un tema controvertido (una concentración pretransfusional baja o restrictiva frente a una concentración pretransfusional elevada o liberal) a pesar de la gran cantidad de información publicada, que incluye ensayos clínicos aleatorizados. La tendencia actual en el entorno de los cuidados intensivos es administrar concentrados de ERI de modo conservador (es decir, criterios restrictivos), permitiendo una anemia leve, porque no parecen existir desventajas con estas prácticas transfusionales conservadoras/restrictivas y porque algunos pacientes con concentraciones de Hb que se mantienen cerca de la normalidad mediante transfusiones de eritrocitos (criterio liberal) presentan un pronóstico peor. Los estudios realizados en adultos gravemente enfermos han demostrado mejor resultado cuando la concentración de Hb se mantenía en 7-9 g/dl en comparación con 10-12 g/dl. Sin embargo, los adultos anémicos con *cardiopatías graves* evolucionan mejor con concentraciones de Hb de 13 g/dl en vez de 10 g/dl. Un estudio similar realizado con niños ingresados en unidades de cuidados intensivos no dio peores resultados cuando las transfusiones de eritrocitos se administraban siguiendo criterios restrictivos (*umbral para la transfusión de 7 g/dl*). Se debe recordar que los niños valorados se encontraban en una situación clínica estable y necesitaban pocas transfusiones. Por eso, no se pueden extrapolrar de forma automática los resultados de este ensayo a todos los pacientes ingresados en las UCI. Por el contrario, los niños en estado crítico e inestable, que no se incluyeron en este estudio, pueden precisar transfusiones de eritrocitos siguiendo un criterio más liberal.

En el caso de las **anemias crónicas**, la decisión de transfundir eritrocitos no debe hacerse solo a partir de la concentración de Hb de la sangre, ya que los niños desarrollan una buena compensación y pueden permanecer asintomáticos con concentraciones de Hb bajas. A menudo, la administración oral de hierro es suficiente en los pacientes con anemia ferropénica, incluso aunque su concentración de Hb sea <5 g/dl. Además de la concentración de Hb, los factores que se deben considerar al tomar la decisión de transfundir eritrocitos son: 1) los síntomas, los signos y la capacidad compensadora del paciente; 2) la presencia de enfermedades cardiorrespiratorias, vasculares y del sistema nervioso central de base; 3) la causa y evolución previsible de la anemia, y 4) los tratamientos alternativos, como la administración de **eritropoyetina** (EPO) humana recombinante, que se sabe reduce la necesidad de transfundir eritrocitos y mejora el estado general de los niños con insuficiencia renal crónica (v. cap. 550.2). En las anemias que tienen probabilidades de ser permanentes, resulta importante sopesar los efectos nocivos de la anemia de larga evolución sobre el crecimiento y el desarrollo con la posible toxicidad asociada a las transfusiones repetidas (es decir, sobrecarga de hierro y riesgos de enfermedades transmitidas con las transfusiones), administradas con intención de mantener la concentración de hemoglobina en un nivel específico. El uso de las transfusiones de eritrocitos en enfermedades como la drepanocitosis y la talasemia se estudia en los capítulos 489.1 y 489.10.

TRANSFUSIONES DE ERI EN LACTANTES PREMATUROS Y RECIÉN NACIDOS

En lo que se refiere a los recién nacidos, casi todos los aspectos de las transfusiones de eritrocitos son motivo de controversia: las indicaciones aceptadas; los niveles de Hb/Hto pretransfusionales restrictivos o liberales; el producto eritrocitario óptimo que va a ser transfundido, y si se administran ERI frescos o almacenados. Las prácticas clínicas pueden ser muy variables. En general, los ERI se administran para mantener unos valores de hemoglobina que parecen los más deseables para la situación clínica de cada neonato. Se han comparado los resultados de estudios que seguían recomendaciones más restrictivas (es decir, niveles de Hto/Hb pretransfusionales más bajos) con otros basados en criterios de transfusión más liberales, pero los resultados a corto y largo plazo han sido poco constantes y discutidos, sobre todo en lo que se relaciona con el estado del neurodesarrollo, obteniéndose peores resultados

Tabla 497.1 Recomendaciones para las transfusiones de eritrocitos en pediatría^{a,b}

NIÑOS Y ADOLESCENTES

- Mantenga la estabilidad cuando exista una pérdida aguda $>25\%$ del volumen de sangre circulante
- Mantenga una hemoglobina $>7,0$ g/dl^c en el periodo perioperatorio
- Mantenga una hemoglobina $>12,0$ g/dl con una enfermedad cardiopulmonar grave
- Mantenga una hemoglobina $>12,0$ g/dl durante la oxigenación con membrana extracorpórea
- Mantenga una hemoglobina $>7,0$ g/dl y anemia crónica *sintomática*
- Mantenga una hemoglobina $>7,0$ g/dl e *insuficiencia medular*

LACTANTES ≤ 4 MESES DE VIDA

- Mantenga una hemoglobina $>12,0$ g/dl y enfermedad pulmonar grave
- Mantenga una hemoglobina $>12,0$ g/dl durante la oxigenación con membrana extracorpórea
- Mantenga una hemoglobina $>10,0$ g/dl y enfermedad pulmonar moderada
- Mantenga una hemoglobina $>12,0$ g/dl y enfermedad cardíaca grave
- Mantenga una hemoglobina $>10,0$ g/dl preoperatoria y durante una cirugía mayor
- Mantenga una hemoglobina $>7,0$ g/dl en el postoperatorio
- Mantenga una hemoglobina $>7,0$ g/dl y anemia *sintomática*

*Las palabras en cursiva deben definirse según las normas locales para realizar transfusiones.

^aNivel de hemoglobina (Hb) pretransfusional (o hematocrito estimado si se prefiere multiplicando la Hb en g/dl $\times 3$) a partir del cual se precisa una transfusión eritrocitaria. Los valores de Hb que se deben mantener varían según los estudios publicados y deben determinarse de modo individualizado para seguir las prácticas consideradas óptimas por los médicos locales.

en ambos brazos de estudio, restrictivo y liberal. Por eso, se recomienda seguir las guías convencionales para evitar los problemas secundarios a una sobretansfusión o infraftransfusión, hasta que se publiquen datos más definitivos (v. tabla 497.1).

Esta actitud clínica es imprecisa, pero las directrices e indicaciones más fisiológicas, como la medición de la masa eritrocitaria, los cálculos posibles de la disponibilidad de oxígeno y de la extracción de oxígeno por los tejidos, las técnicas de imagen para el flujo microcirculatorio y las medidas comparativas de la perfusión tisular (p. ej., el cociente entre los patrones de oxigenación cerebral:mesentérico) son demasiado engorrosas en la práctica clínica.

Durante las primeras pocas semanas de vida, la masa eritrocitaria circulante disminuye en todos los recién nacidos debido a los factores fisiológicos, a los que se suman las extracciones de sangre en los prematuros enfermos. En los recién nacidos a término sanos, el valor mínimo de la Hb rara vez cae por debajo de 11 g/dl a las 10-12 semanas de vida. Esta disminución benigna de la Hb no requiere transfusiones. Por el contrario, en los prematuros, el descenso es más precoz y pronunciado y la concentración media de Hb se reduce hasta unos 7 g/dl en los menores de 1 kg, con la consiguiente aparición de una **anemia de la prematuridad**, que suele obligar a realizar transfusiones de ERI, particularmente cuando la anemia empeora por las extracciones de sangre para las pruebas de laboratorio.

Una razón fundamental por la que los valores mínimos de Hb son inferiores en los prematuros respecto a los nacidos a término es la disminución relativa de las concentraciones plasmáticas de EPO en los lactantes prematuros en respuesta a la anemia (v. caps. 124.1 y 474). Otro factor es la rápida desaparición de la EPO del plasma del lactante (es decir, metabolismo acelerado).

Las bajas concentraciones plasmáticas de EPO justifican el posible uso de EPO recombinante en el tratamiento de la anemia de los prematuros. El tratamiento con EPO y hierro estimula eficazmente la eritropoyesis neonatal. A pesar de este efecto eritropoyético, no se ha demostrado de manera convincente la eficacia del tratamiento con EPO para reducir de manera sustancial la necesidad de transfusiones de eritrocitos, sobre todo en los recién nacidos extremadamente prematuros y enfermos, por lo que no existe una amplia aceptación de la EPO recombinante como tratamiento de la anemia de la prematuridad (v. cap. 124.1).

Debido a las controversias que rodean el tratamiento con EPO recombinante, muchos recién nacidos prematuros de bajo peso necesitan transfusiones de eritrocitos (v. tabla 497.1). Aunque en algunos momentos se recomendaba de forma generalizada mantener una concentración de Hb muy elevada (>13 g/dl, o Hto $>40\%$), en este momento se han establecido recomendaciones más restrictivas. Sin embargo, un reciente estudio de cohortes de nacimiento prospectivo, observacional y multicéntrico de lactantes con muy bajo peso al nacimiento (≤ 1.500 g) encontró un aumento de 6 veces del riesgo de enterocolitis necrosante (ECN) por semana cuando la hemoglobina del lactante era ≤ 8 g/dl. Es importante destacar que la transfusión de ERI una semana determinada no incrementaba significativamente la incidencia de ECN en esta población. Ateniéndose a la justificación del aporte de oxígeno en los recién nacidos con enfermedad respiratoria grave, también parece apropiado mantener valores de Hb relativamente elevados en los niños con *cardiopatías graves* asociadas a cianosis o a insuficiencia cardíaca congestiva, aunque no se dispone de datos constantes ni convincentes.

No se ha establecido la concentración óptima de Hb en los recién nacidos que han de ser sometidos a una intervención quirúrgica mayor. Sin embargo, parece razonable iniciar una cirugía en neonatos con una concentración de Hb no inferior a 10 g/dl (hematócrito $>30\%$) y mantenerla durante la cirugía mayor, porque una pérdida de sangre incluso modesta tendrá un efecto relativamente importante sobre el volumen de sangre relativamente pequeño del neonato. Los neonatos con problemas pulmonares de base tienen una capacidad limitada de compensar la anemia debido a la imposibilidad de incrementar la ventilación y a que la liberación de oxígeno es menor debido a la disminución de la interacción entre la hemoglobina fetal y el 2,3-difosfoglicerato. Durante el postoperatorio, la concentración de Hb pretransfusional que indique una transfusión debería ser menor.

Los recién nacidos estables no requieren transfusiones de ERI, con independencia del nivel de Hb en sangre, salvo que desarrollen síntomas clínicos atribuibles a la anemia. Los defensores de las transfusiones de eritrocitos en la anemia asintomática en neonatos prematuros creen que la baja masa eritrocitaria contribuye a la taquipnea, la disnea, la apnea, la taquicardia, la bradicardia, las dificultades para la alimentación y el letargo, y que la transfusión puede aliviar todos estos problemas. Sin embargo, la anemia es solo una de las múltiples causas de estos problemas, por lo que las transfusiones de eritrocitos solo deben administrarse cuando se considere probable obtener beneficios clínicos.

PRODUCTO DE ERI Y DOSIS

El producto de ERI de elección para las transfusiones en neonatos, lactantes, niños y adolescentes es la suspensión de ERI con reducción de leucocitos previos al almacenaje suspendidos en una solución de conservación anticoagulante/conservante hasta un Hto de alrededor del 60-70%, que pueden conservarse hasta 35-42 días. Para los lactantes con un peso al nacimiento <1.500 g, se recomienda la irradiación para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped asociada a la transfusión. Además, algunos autores han recomendado la leucorreducción y la transfusión de unidades de ERI seronegativas para el citomegalovirus (riesgo estimado de infección por *citomegalovirus transmitido por la transfusión* [CMV-TT]: 0-0,3% por unidad) como tratamiento de primera línea para prevenir la CMV-TT. Sin embargo, debido al bajo riesgo de CMV-TT con las mejoras en las modernas técnicas de leucorreducción, otros autores han propuesto el uso de sangre con leucorreducción sin necesidad de estudiar los anticuerpos contra el CMV como alternativa aceptablemente segura y de riesgo bajo. No se deben retrasar las transfusiones de ERI si no se dispone de sangre negativa para el CMV y se debe utilizar sangre leucorrreducida en la que no se haya estudiado el CMV, porque el riesgo de CMV-TT es relativamente bajo; posiblemente se produzcan más perjuicios al paciente si se suspende o se retrasa la transfusión. La dosis habitual es de 10-15 ml/kg, pero los volúmenes transfundidos varían mucho dependiendo de las circunstancias clínicas (hemorragias continuas o interrumpidas, hemólisis). En el caso de los recién nacidos, algunos centros prefieren un concentrado de eritrocitos centrifugado (Hto, 70-90%). Salvo que las transfusiones se administren como tratamiento de una hemorragia rápida, la infusión se hace de forma lenta (en 2-4 h) y en dosis de alrededor de 10-15 ml/kg. En esta situación de bajo volumen por la pequeña cantidad de líquido extracelular transfundido y la lentitud de la administración, el tipo de solución anticoagulante/conservante de los eritrocitos no plantea ningún riesgo para los lactantes prematuros cuando la dosis no es mayor de 20 ml/kg. Sin embargo, no se han estudiado las soluciones de aditivos (p. ej., AS-1, AS-3, AS-5) en ensayos clínicos aleatorizados comparativos con dosis >20 ml/kg o en transfusiones masivas, como durante la circulación extracorpórea y la ECMO, o en las transfusiones masivas por traumatismo. Aunque algunas descripciones anecdóticas sugieren que los ERI de las soluciones con aditivos son seguros para transfusiones de grandes volúmenes mientras se espera una información más definitiva, algunos hospitales que tratan a estos recién nacidos y niños más complejos mantienen depósitos separados de hemoderivados con ERI preparados específicamente para neonatos y lactantes (citrato-fosfato-dextrosa o citrato-fosfato-dextrosa-adenina) o para niños mayores (soluciones de aditivos).

ANTIGÜEDAD DE LAS UNIDADES DE ERI ALMACENADAS

La práctica histórica de transfundir eritrocitos recientes (<7 días de conservación) en las transfusiones de pequeño volumen (15 ml/kg) empleadas con frecuencia ha sido sustituida hace varios años en la mayor parte de los centros por una reserva de una sola unidad de eritrocitos para un lactante, a partir de la cual se obtienen las aliquotas para realizar las transfusiones necesarias durante los 42 días en que puede estar almacenado. El temor a encontrar concentraciones altas de potasio extracelular, pérdida de 2,3-difosfoglicerato, alteraciones de la forma y deformabilidad de los eritrocitos y el enfriamiento con óxido nítrico no se tradujo en problemas con repercusión clínica relevante. Los neonatos prematuros que fueron asignados al grupo de tratamiento con eritrocitos recientes (almacenados menos de 7 días) en comparación con los eritrocitos de banco (hasta 42 días de conservación) no presentaron ninguna ventaja en cuanto a la variable clínica de resultado compuesta de mortalidad más ECN, retinopatía de la prematuridad, displasia broncopulmonar y hemorragia intraventricular o estos trastornos de forma individualizada.

En los niños de más de 30 kg de peso que vayan a ser sometidos a cirugía, las transfusiones de eritrocitos autólogos pueden ser otra alternativa a los eritrocitos de donante alogénico. La extracción **preoperatoria** de sangre **autóloga** del paciente tiene lugar hasta 6 semanas antes de la cirugía y se debe considerar cuidadosamente el volumen que debe ser extraído, el acceso vascular, el uso de hierro y EPO para ayudar a restaurar los eritrocitos donados. En el periodo preoperatorio se produce una **hemodilución normovolémica aguda**, al extraer sangre del paciente y sustituirla con solución salina, una tarea que a menudo resulta difícil en los centros sin experiencia en el proceso. La **sangre autóloga recuperada** se obtiene de la sangre que se pierde durante la intervención quirúrgica, pero es poco útil a no ser que el volumen de sangre recuperada sea lo suficientemente grande como para permitir el lavado y la transfusión de una cantidad importante de eritrocitos. Dadas todas estas dificultades unidas a la relativa seguridad de la irrigación con sangre alogénica habitual, no es habitual usar transfusiones de eritrocitos autólogos en los pacientes pediátricos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 498

Transfusiones de plaquetas

Cassandra D. Josephson
y Ronald G. Strauss

NIÑOS Y ADOLESCENTES

Las normas para el aporte de plaquetas (PQT) a los niños y adolescentes con alteraciones cuantitativas o cualitativas de estos componentes de la sangre son similares a las de los adultos, en los que el riesgo de hemorragias potencialmente mortales, debidas a un daño o espontáneas, puede guardar una relación con la gravedad de la trombocitopenia, aunque de una forma algo imprecisa (**tabla 498.1**).

En los niños y adolescentes con una hemorragia franca se deberían realizar transfusiones terapéuticas de PQT cuando el recuento plaquetario en sangre sea inferior a $50 \times 10^9/l$ y repetirlas a demanda para mantener un recuento superior a esa cifra durante el sangrado y durante las 48 horas siguientes a que este se interrumpe para permitir la «estabilización» del coágulo. De un modo similar, cuando se vaya a realizar una intervención invasiva mayor (p. ej., intervención quirúrgica), el recuento de PQT se debería mantener por encima de $50 \times 10^9/l$ hasta que se detengan todos los sangrados que se pudieran haber producido y el paciente esté estable. En el caso de las técnicas invasivas menores (punción lumbar o colocación de un catéter intravascular), las prácticas varían. Se considera razonable mantener un recuento plaquetario superior a $25 \times 10^9/l$, aunque estas intervenciones muchas veces se realizan en niños con cáncer o en pacientes recién trasplantados, y es importante tener en cuenta la posible existencia de alteraciones de la coagulación y anemia que pueden afectar a la hemostasia, además de los efectos de la trombocitopenia. Los estudios históricos en pacientes con **trombocitopenia** debida a insuficiencia de la médula ósea sugieren que el riesgo de hemorragias espontáneas aumenta cuando el recuento plaquetario en sangre es $<20 \times 10^9/l$, sobre todo si existen factores de riesgo de sufrir hemorragias (infecciones, insuficiencias orgánicas, anomalías de la coagulación, hemorragias cutáneas/mucosas menores, lesiones en mucosas, enfermedad de injerto contra huésped [EICH] grave o anemia). En estos casos de alto riesgo, se administran transfusiones profilácticas de PQT para mantener recuentos $>20 \times 10^9/l$. En varios estudios de pacientes adultos, que en muchos casos habían sido cuidadosamente seleccionados por estar en una situación clínica relativamente buena *sin* factores de riesgo hemorrágico, se puso en duda este umbral. Por eso, en los pacientes estables (es decir, de bajo riesgo) se recomienda un umbral inferior de 10×10^9 PQT/l como indicación para la transfusión.

Tabla 498.1 Normas para las transfusiones de plaquetas (PQT) en pediatría*

NIÑOS Y ADOLESCENTES

- Mantenga PQT $>50 \times 10^9/l$ y hemorragia
- Mantenga PQT $>50 \times 10^9/l$ e intervención invasiva mayor; $>25 \times 10^9/l$ si es menor
- Mantenga PQT $>20 \times 10^9/l$ e insuficiencia medular CON factores de riesgo de hemorragia
- Mantenga PQT $>10 \times 10^9/l$ e insuficiencia medular SIN factores de riesgo de hemorragia
- Mantenga cualquier recuento de PQT con disfunción plaquetaria MÁS hemorragia o intervención invasiva

LACTANTES ≤4 MESES DE VIDA

- Mantenga PQT $>100 \times 10^9/l$ y hemorragia o durante la oxigenación con membrana extracorpórea
- Mantenga PQT $>50 \times 10^9/l$ e intervención invasiva
- Mantenga PQT $>20 \times 10^9/l$ y estabilidad clínica
- Mantenga PQT $>50 \times 10^9/l$ e inestabilidad clínica y/o hemorragia o no, pero con administración al paciente de indometacina, óxido nítrico, antibióticos, etc., que afectan a la función plaquetaria
- Mantenga cualquier recuento de PQT, pero con disfunción plaquetaria MÁS hemorragia o intervención invasiva

*Las palabras en cursiva deben definirse según las normas locales para las transfusiones.

En la práctica, la trombocitopenia grave que se prolonga durante más de 1 semana suele complicarse por factores de riesgo, como la fiebre, el tratamiento antimicrobiano, la EICH, la hemorragia activa, la necesidad de procedimientos agresivos, la coagulación intravascular diseminada y hepatopatías o nefropatías con alteraciones de la coagulación. En estas situaciones se administran transfusiones profilácticas de PQT para mantener recuentos plaquetarios relativamente altos (al menos, $>30 \times 10^9/l$). A pesar del deseo de algunos especialistas de elevar el recuento de PQT a $80-100 \times 10^9/l$, no existen datos definitivos que justifiquen un beneficio verdadero de las transfusiones de PQT con recuentos plaquetarios $>50 \times 10^9/l$, a no ser que exista una hemorragia activa a pesar de un recuento plaquetario de $50-100 \times 10^9/l$ y la trombocitopenia parezca ser la única causa de la hemorragia.

Los trastornos cualitativos de las PQT pueden ser *hereditarios* o *adquiridos*, como en la insuficiencia hepática o renal avanzada, cuando la sangre circula a través de un circuito extracorpóreo, como durante una oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) o tras una derivación cardiopulmonar. En los pacientes con trastornos hereditarios, las transfusiones de PQT solo estarán justificadas si el riesgo de hemorragias significativas es muy elevado o si ya existen hemorragias francas porque la disfunción plaquetaria hereditaria con frecuencia persiste toda la vida y las transfusiones repetidas pueden inducir aloinmunización y pérdida de la respuesta. En consecuencia, rara vez están justificadas con fines profilácticos, salvo que se planee una intervención invasiva, y las transfusiones de PQT terapéuticas se deben administrar con buen criterio.

A la hora de tratar a los pacientes con una disfunción de las PQT, es importante recordar que un resultado anormal con el empleo de un instrumento moderno para el estudio de la función de las PQT, o como se media históricamente, un tiempo de hemorragia mayor del doble del límite superior de la normalidad para el laboratorio, pueden tomarse como prueba diagnóstica de que existe una disfunción plaquetaria. Sin embargo, ni las alteraciones en el tiempo de hemorragia ni ningún otro resultado anormal de las pruebas de laboratorio sirven para predecir con seguridad el riesgo de hemorragia o la necesidad de transfundir plaquetas. En lugar de la transfusión de PQT, debe considerarse la posibilidad de otros tratamientos alternativos, en especial el acetato de desmopresina. En estos pacientes deben evitarse las medicaciones antiagregantes (antiinflamatorios no esteroideos).

LACTANTES Y NEONATOS

En los neonatos, la trombopoyesis y los riesgos de hemorragia son notablemente distintos a los encontrados en niños mayores, y esto condiciona diferencias en la aproximación a la trombocitopenia y las transfusiones de PQT (v. **tabla 498.1**). Las concentraciones de **trombopoyetina** (TPO) son más elevadas en los neonatos sanos que en los individuos de mayor edad. En comparación con los progenitores de las PQT del adulto, los progenitores de los *megacariocitos* de los neonatos tienen mayor sensibilidad a la TPO, presentan mayor potencial proliferativo y generan colonias de megacariocitos más grandes. Los megacariocitos fetales/neonatales son de menor tamaño y muestran menor ploidía en comparación con sus equivalentes adultos; esta información es importante porque los megacariocitos pequeños con baja ploidía producen menos PQT que los más grandes con mayor ploidía. Parece que esto posibilita la expansión de la médula en el feto y el neonato en crecimiento con aporte de un número suficiente de megacariocitos, al tiempo que impide un incremento excesivo del recuento de PQT en sangre durante la proliferación, porque cada megacariocito produce menos PQT.

Una diferencia importante es que los niños mayores y los adultos responden a situaciones que cursan con aumento de las necesidades de PQT incrementando primero el tamaño y la ploidía de los megacariocitos, tras lo cual aumenta el número de estos a los 3-5 días. En los neonatos con trombocitopenia se produce un aumento del recuento de megacariocitos, pero no de su tamaño. Además, aunque la estimulación por la TPO consigue la maduración del citoplasma, los incrementos de la ploidía están relativamente disminuidos y parece incluso que se inhiben por la TPO, lo que se traduce en un gran número de megacariocitos pequeños con un citoplasma maduro, pero que tienen ploidía baja y, en consecuencia, menor producción de PQT.

Después de la semana 17 de edad gestacional se observan recuentos de PQT $\geq 150 \times 10^9/l$ y se acepta que los valores de recuentos plaquetarios de los neonatos son parecidos a los descritos en niños mayores y adultos (150.000-450.000/ μl). Sin embargo, otros datos sugieren un límite inferior de 120.000/ μl para los niños prematuros extremadamente pequeños. Aproximadamente, el 1% de los recién nacidos a término presenta recuentos plaquetarios $<150 \times 10^9/l$, pero las hemorragias en estos lactantes son raras. Por el contrario, el 18-35% de los recién nacidos pretermino tratados en las unidades de cuidados intensivos tiene recuentos de PQT $<150 \times 10^9/l$ en algún momento de su ingreso y, aproximadamente, el 4% en global recibe transfusiones de plaquetas. Es notable recordar que en un artículo que solo consideraba a los neonatos prematuros de peso al nacer extremadamente bajo (<1 kg), el 70% presentaba recuentos de PQT de $150 \times 10^9/l$, y el 5-9% de los lactantes recibió transfusiones de PQT.

En Estados Unidos sigue habiendo debate sobre el umbral adecuado para la transfusión profiláctica de plaquetas en neonatos, con una amplia variedad de patrones de práctica clínica. En la trombocitopenia de estos lactantes enfermos intervienen múltiples mecanismos patogénicos, entre los cuales predomina la destrucción acelerada de las PQT combinada con la reducción de su producción, como ponen de manifiesto el número reducido de progenitores megacariocíticos y las concentraciones relativamente bajas de TPO durante la trombocitopenia, en comparación con los niños mayores o los adultos trombocitopénicos.

Los recuentos plaquetarios $<100 \times 10^9/l$ suponen un riesgo clínico importante para los recién nacidos prematuros. El tiempo de hemorragia puede ser mayor con recuentos de PQT $<100 \times 10^9/l$ en lactantes con un peso al nacer menor de 1.500 g y el aumento del tiempo de hemorragia (prueba que ya no se realiza), desproporcionadamente largo para el grado de trombocitopenia, apunta hacia una disfunción plaquetaria. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en los lactantes trombocitopénicos. Sin embargo, en un estudio aleatorizado, se observó que la transfusión profiláctica de PQT cuando el recuento descendía a $<150 \times 10^9/l$ (es decir, por debajo del límite inferior de lo normal) para mantener un recuento medio $>200 \times 10^9/l$, frente a la transfusión solo cuando el recuento era $<50 \times 10^9/l$ para mantener un recuento plaquetario medio de, aproximadamente, $100 \times 10^9/l$, no lograba reducir la incidencia de hemorragia intracraneal (28 y 26%, respectivamente). En un estudio multicéntrico y observacional de lactantes con muy bajo peso al nacer realizado en seis unidades de cuidados intensivos neonatales estadounidenses se encontró una amplia variación en los umbrales de PQT para la transfusión, con valores de 10.000 a 139.000/ μl en la primera semana de vida y de $<10.000/\mu l$ a $>50.000/\mu l$ después de la primera semana. Los umbrales más frecuentes fueron 80.000-89.000/ μl en los primeros 7 días de vida y 40.000-49.000/ μl después de los primeros 7 días. Además, después de controlar la gravedad de la trombocitopenia, los autores encontraron que las transfusiones de PQT no se asociaron a menor riesgo de hemorragia intraventricular. Por tanto, no se ha demostrado que la transfusión profiláctica de PQT sea beneficiosa para mantener un recuento plaquetario normal o corregir una trombocitopenia moderada (recuentos PQT $>50 \times 10^9/l$). Como excepción, los lactantes con disfunción plaquetaria hereditaria y hemorragias, y también los que presentan un riesgo elevado de hemorragia debido a una disfunción plaquetaria adquirida, como durante la ECMO, habitualmente reciben transfusiones para mantener los recuentos plaquetarios $>100 \times 10^9/l$.

Un reciente ensayo clínico aleatorizado mostró una incidencia significativamente mayor de nueva hemorragia grave o muerte en los 28 días siguientes a la aleatorización en neonatos de muy bajo peso al nacer que recibieron transfusiones de PQT profilácticas con un recuento PQT previo a la transfusión de 50.000/ μl (26%) que en los que tenían un recuento PQT previo a la transfusión de 25.000/ μl (19%). Los resultados son demasiado preliminares como para modificar la práctica clínica, aunque respaldan otros hallazgos publicados que indican que no es necesario mantener un recuento PQT normal y se suman a la creencia de que un recuento PQT de 50.000/ μl es demasiado alto como para servir como recuento PQT pretransfusional para las transfusiones en neonatos con bajo peso al nacer estables.

La tabla 498.1 resume las recomendaciones aceptadas por muchos neonatólogos para la transfusión de PQT en pediatría. Un aspecto especialmente discutido es el tratamiento de los neonatos en situación crítica, que reciben sustancias que afectan de forma negativa a la función plaquetaria (indometacina, óxido nítrico, antibióticos). Algunos artículos sugieren que estos neonatos tienen un riesgo de hemorragia aumentado, pero no se ha demostrado de forma convincente la eficacia de las transfusiones de PQT administradas de forma profiláctica. Para conseguir que la administración de transfusiones de PQT sea óptima, cada centro hospitalario debería modificar sus recomendaciones para adaptarlas a las prácticas locales y realizar revisiones/auditorías para evitar incumplimientos de las prácticas recomendadas.

PRODUCTOS DE PLAQUETAS Y DOSIS

En Estados Unidos se dispone de dos tipos/fuentes de unidades de PQT, aunque cualquier banco de sangre u hospital individual puede disponer de solo uno de ellos. Las unidades de PQT procedentes de sangre entera (**concentrados de PQT**) y las unidades de PQT obtenidas mediante aféresis (**PQT procedentes de aféresis**) difieren en su contenido de PQT y de plasma. Aunque un concentrado de PQT contiene, aproximadamente, $5,5-10 \times 10^{10}$ PQT en, aproximadamente, 50 ml y una unidad de PQT procedentes de aféresis contiene, al menos, 3×10^{11} PQT en 300-600 ml, el contenido de PQT puede variar mucho dependiendo del proveedor de sangre. En consecuencia, es prudente que los bancos de sangre de los hospitales confirmen la composición de las unidades de PQT que salen de ellos para transfusión, al menos poniéndose en contacto con su proveedor de sangre. Muchas veces es más sencillo utilizar concentrados de PQT en lactantes y niños pequeños, porque las PQT procedentes de aféresis generalmente se deben preparar en forma de *álícuotas* para obtener la dosis correcta (10-15 ml/kg). Sin embargo, muchos centros de hemoterapia ofrecen exclusivamente un

tipo de componente de PQT. Los productos de plaquetas generalmente tienen una fecha de vencimiento de 5 días, aunque se ha autorizado el almacenamiento de las unidades de plaquetas procedentes de aféresis durante 7 días con determinadas estipulaciones para reducir el riesgo de contaminación bacteriana y se almacenan a temperatura ambiente con agitación constante.

El objetivo de la mayoría de las transfusiones de PQT consiste en elevar su recuento por encima de $50 \times 10^9/l$ tras la transfusión e incluso $\geq 100 \times 10^9/l$ si fuera posible, lo que puede lograrse de manera constante en los niños que pesan menos de 30 kg administrando 5-10 ml/kg de concentrados de PQT convencionales (no modificados), obtenidos a partir de concentrados de PQT o de PQT procedentes de aféresis. En los niños mayores, la dosis adecuada es de 4-8 concentrados de PQT combinadas o 1 unidad de aféresis. Como la concentración/cantidad de plaquetas varía en los diferentes productos plaquetarios disponibles para ser transfundidos, cada hospital debe monitorizar los recuentos plaquetarios postransfusionales y determinar la dosis que mejor funciona localmente. Los concentrados de PQT pueden administrarse de la forma más rápida que permita el estado del paciente y, en todo caso, en menos de 2 horas, pero no en más de 4 horas. En los neonatos/lactantes que requieren transfusiones repetidas, los productos que se van a utilizar deben haber sido sometidos a reducción de leucocitos para reducir la aloinmunización HLA y la refractariedad a las PQT, y para disminuir el riesgo de infecciones por citomegalovirus transmitidas por las transfusiones (CMV-TT). En los lactantes de menos de 1.500 g de peso al nacer se recomienda la **irradiación** para prevenir la EICH asociada a la transfusión. Además, algunos autores recomiendan la leucorreducción y el uso de unidades de ERI seronegativas para el CMV (riesgo estimado de infección por CMV-TT: 0-0,3% por unidad) como tratamiento de primera línea para prevenir el CMV-TT. Sin embargo, debido al bajo riesgo de CMV-TT con las mejoras en las modernas técnicas de leucorreducción, otros autores han recomendado el uso de sangre con leucorreducción procedente de donantes en los que no se ha estudiado el CMV como una alternativa aceptablemente segura y de riesgo bajo. No se debe retrasar la transfusión de PQT si no se dispone de unidades negativas para el CMV; se deben utilizar unidades leucoreducidas en las que no se haya estudiado el CMV, porque el riesgo de CMV-TT es relativamente bajo y se pueden producir más perjuicios al paciente si la transfusión se suspende o se retrasa.

La reducción sistemática del volumen de los concentrados de PQT en los lactantes y niños pequeños mediante una centrifugación adicional no es ni necesaria ni deseable. La transfusión de 10-15 ml/kg de un concentrado de PQT no modificado es suficiente, pues aporta, aproximadamente, 10×10^9 PQT a 70 ml de sangre (el volumen sanguíneo estimado de un recién nacido de 1 kg), es decir, la cifra calculada (teniendo en cuenta el hematocrito habitual y los valores de recuperación del recuento plaquetario postransfusional) para elevar el recuento a $100 \times 10^9/l$. Este incremento calculado concuerda con el incremento real después de la transfusión en los pacientes. Además, 10-15 ml/kg no es un volumen excesivo, siempre que se controle y se ajuste el aporte de otros líquidos i.v., medicaciones y elementos nutritivos.

Es importante seleccionar unidades de plaquetas para transfundir con un grupo ABO idéntico al del neonato/lactante y evitar las transfusiones repetidas de PQT del grupo O a los receptores que pertenecen a los grupos A o B porque el aporte pasivo de anti-A o anti-B en un plasma O puede provocar hemólisis intravascular.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 499 Transfusiones de neutrófilos (granulocitos)

Cassandra D. Josephson
y Ronald G. Strauss

La tabla 499.1 resume las normas para las transfusiones de granulocitos (TG). La TG se utiliza poco en los lactantes mayores y los niños. La capacidad actual de obtener cantidades considerablemente grandes de neutrófilos a partir de donantes tratados con la combinación de factor estimulante de colonias de granulocitos recombinantes (G-CSF) más dexametasona hizo surgir un nuevo interés para los pacientes con infecciones neutropénicas, sobre todo cuando se produce una neutropenia prolongada (p. ej., en pacientes receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de sangre placentaria/de cordón). En consecuencia, este método permite

Tabla 499.1

Recomendaciones para las transfusiones de granulocitos en pediatría*

NIÑOS Y ADOLESCENTES

1. Neutropenia grave (recuento de neutrófilos en sangre $<0,5 \times 10^9/l$) e infección (bacteriana, fúngica o por levaduras) que no responde o progresiona a pesar del tratamiento antibiótico adecuado
2. Defectos cualitativos de los neutrófilos e infección (bacteriana o micótica) que no responde o progresiona al tratamiento antibiótico adecuado (neutropenia no exigida)

LACTANTES ≤ 4 MESES DE VIDA†

Recuento de neutrófilos en sangre $<3 \times 10^9/l$ en la 1.^a semana de vida o $<1 \times 10^9/l$ a partir de la primera semana e infección bacteriana fulminante

*Las palabras en cursiva deben definirse según las normas locales para las transfusiones.

†Ya no se suele emplear.

obtener un elevado rendimiento de neutrófilos, lo que hace que se deba plantear añadir las TG a los antibióticos. Esto es especialmente pertinente en los centros en los que los pacientes neutropénicos mueren a causa de infecciones bacterianas o micóticas progresivas o sufren una morbilidad importante pese al uso óptimo de las medidas contra la infección, incluido el uso de antibióticos y factores de crecimiento mieloídes recombinantes.

TRANSFUSIÓN DE GRANULOCITOS EN NIÑOS

El uso de la TG asociada a los antibióticos en los niños con **neutropenia grave** (recuento de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/l$) secundaria a insuficiencia medular es similar a los adultos. Por desgracia, dos ensayos clínicos aleatorizados que han comparado los antibióticos con TG de donantes estimulados con G-CSF más dexametasona frente a antibióticos sin TG en el tratamiento de las infecciones neutropénicas en niños no han aportado resultados definitivos. Sin embargo, en la práctica los enfermos neutropénicos infectados por bacterias suelen responder a los antibióticos aislados, siempre que la función medular se recupere en los 7-10 primeros días de la infección de manera que la neutropenia grave tenga una duración relativamente breve. Los niños con una leucemia linfoblástica aguda de reciente diagnóstico responden rápidamente a la quimioterapia de inducción y en raras ocasiones son candidatos a la TG. Por el contrario, en los niños infectados con una insuficiencia medular mantenida y con la consiguiente neutropenia grave (p. ej., leucemia aguda mieloide, neoplasias malignas resistentes al tratamiento, anemia aplásica grave o receptores de trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas de sangre de placenta/cordón), la adición de una TG a los antibióticos puede resultar beneficiosa.

En este momento, la eficacia de la TG obtenida de donantes estimulados con G-CSF más dexametasona en las sepsis bacterianas que no responden a los antibióticos de los pacientes con neutropenia intensa (recuento de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/l$) no está apoyada por ensayos en los niños. Además, la eficacia de las TG en las infecciones por hongos y levaduras no ha sido demostrada a pesar de que se transfundan cantidades relativamente altas de neutrófilos.

Los niños con **alteraciones cualitativas de los neutrófilos (disfunción de los neutrófilos)** suelen tener un número adecuado o incluso elevado de ellos en la sangre, pero sufren infecciones graves porque sus neutrófilos no eliminan las bacterias de forma eficaz. Los síndromes de disfunción de los neutrófilos son raros y, en consecuencia, no se dispone de estudios definitivos en los que se haya demostrado la eficacia de la TG. No obstante, varios pacientes con infecciones progresivas potencialmente mortales han experimentado mejorías marcadas al añadir TG al tratamiento antibiótico, habitualmente durante períodos prolongados. Estas enfermedades son crónicas y por ello se asocian a mayor riesgo de aloinmunización contra los antígenos leucocitarios, en concreto contra los antígenos del sistema Kell de los eritrocitos en algunos pacientes con enfermedad granulomatosa crónica y solo se recomienda la TG cuando la falta de respuesta de las infecciones a los antibióticos es evidente.

TRANSFUSIÓN DE GRANULOCITOS EN RECIÉN NACIDOS

Los recién nacidos son especialmente susceptibles a las infecciones bacterianas graves y son varios los déficits en las defensas neonatales que pueden contribuir a esta propensión, incluida una neutropenia real o «relativa». Los recién nacidos con sepsis fulminante, **neutropenia relativa** (recuento de neutrófilos en sangre $<3 \times 10^9/l$ en la 1.^a semana de vida o $<1 \times 10^9/l$ a partir de entonces) y una reserva medular de neutrófilos muy disminuida ($<10\%$ de las células medulares nucleadas son neutrófilos posmitóticos) correrán riesgo de morir si el tratamiento se limita al uso de antibióticos. A pesar de este riesgo, las TG no son la solución. La TG no se suele emplear

en neonatos porque los resultados de los ensayos clínicos son variables y no resultan convincentes de forma uniforme y, además, porque es difícil obtener concentrados mediante aféresis de neutrófilos de modo oportuno. En su lugar, algunos neonatólogos consideran tratamientos alternativos, como inmunoglobulina i.v. y factores de crecimiento mieloídes recombinantes (G-CSF o factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos [GM-CSF]). Los resultados de los estudios en los que se valoró la inmunoglobulina i.v. han sido desiguales, pero en un metaanálisis se constataron beneficios significativos en los neonatos con sepsis comprobada.

Los datos actuales son insuficientes para concluir que los factores de crecimiento mieloíde recombinantes podrían ser útiles en el tratamiento de estos recién nacidos sépticos, a pesar de que se ha confirmado que tanto el G-CSF como el CSF de granulocitos-macrófagos potencian la mielopoyesis e incrementan el recuento de neutrófilos en los lactantes. Al contrario de la incertidumbre sobre la utilidad del G-CSF y el GM-CSF para tratar las infecciones en muchas situaciones clínicas, es importante señalar que el G-CSF es eficaz en el tratamiento a largo plazo de varios tipos de neutropenia congénita grave.

PRODUCTOS DE GRANULOCITOS

Una vez tomada la decisión de realizar una TG, se debe transfundir una dosis adecuada de neutrófilos/granulocitos obtenidos por leucoféresis lo más pronto posible tras la obtención. Para facilitar este objetivo, se seleccionan donantes expertos con pruebas negativas recientes (en general en los últimos 30 días) para VIH y hepatitis. Se debe documentar que los donantes de los granulocitos tienen negatividad de los anticuerpos contra el CMV (seronegativos). Estos donantes también deben tener compatibilidad con los antígenos ABO/Rh del receptor en las pruebas cruzadas porque en el producto de granulocitos hay un gran volumen de eritrocitos.

Dosis del producto de granulocitos

Los **recién nacidos y lactantes** con peso <10 kg deben recibir $1-2 \times 10^9$ neutrófilos/kg en cada TG. En los **lactantes mayores** y en los **niños pequeños**, la dosis total debe ser, al menos, 1×10^{10} neutrófilos en cada TG; en los **adolescentes**, la dosis preferida es de $5-8 \times 10^{10}$ neutrófilos por TG, dosis que requiere una estimulación de los donantes con G-CSF. Las TG deben administrarse a diario hasta que la infección ceda o el recuento de neutrófilos de modo sostenido supere el valor de $1,5 \times 10^9/l$ durante unos pocos días. Dado que los neutrófilos transfundidos en la TG a menudo incrementan de forma pasiva el recuento de neutrófilos en sangre, puede ser necesario omitir la TG durante 1-2 días para evaluar con exactitud si se ha recuperado la mielopoyesis endógena y la producción de neutrófilos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 500

Transfusiones de plasma

Cassandra D. Josephson
y Ronald G. Strauss

Las normas para las transfusiones de plasma en los niños son similares a las de los adultos, pero asumiendo que las concentraciones plasmáticas de las proteínas coagulantes y anticoagulantes pueden ser bajas por motivos de desarrollo en los lactantes prematuros (tabla 500.1). Por tanto, las transfusiones de plasma o concentrados de plasma comerciales deberían estar condicionadas por una hemorragia real o un riesgo significativo de esta, no solo por la prolongación del tiempo de coagulación. El plasma se transfunde para corregir deficiencias clínicamente significativas, congénitas o adquiridas, de las proteínas plasmáticas para las que no existen concentrados de proteínas más purificados, tratados para reducir los riesgos de enfermedades infecciosas, o productos recombinantes. El plasma y los derivados del plasma son necesarios para aportar proteínas de la coagulación cuando la hemorragia se está produciendo realmente o cuando se considera crítico prevenir su aparición.

PRODUCTOS DE PLASMA Y ESTUDIO DE LOS PACIENTES

Existen dos productos de plasma intercambiables para transfusión, el plasma congelado dentro de las 8 horas siguientes a su obtención (**plasma fresco congelado, PFC**) y el plasma congelado dentro de las 24 horas siguientes a su obtención (**F24**). Aunque la concentración de los factores V y VIII es algo más baja en el segundo producto de plasma (en general, no menos del 25%

Tabla 500.1**Recomendaciones para las transfusiones de plasma en niños y lactantes***

1. Deficiencia grave de factores de la coagulación Y hemorragia
2. Deficiencia grave de factores de la coagulación Y procedimientos invasivos
3. Inversión de urgencia de los efectos de la warfarina
4. Coagulopatía por dilución y hemorragia (p. ej., transfusión masiva)
5. Aporte de proteínas anticoagulantes (antitrombina III, proteínas C y S)
6. Aporte de líquido en el intercambio de plasma en la púrpura trombótica trombocitopénica o en trastornos en los que existe riesgo de hemorragia debido a alteraciones de los factores de coagulación (p. ej., insuficiencia hepática)

*Las palabras en cursiva deben definirse según las recomendaciones locales para las transfusiones.

inferior), ambos productos son igual de eficaces para todas las indicaciones de las transfusiones de plasma en lactantes y niños (v. tabla 500.1). Las recomendaciones de volumen de plasma que se debe transfundir varían dependiendo de la proteína específica que hay que sustituir y la gravedad de la deficiencia, aunque la dosis inicial de 15 ml/kg suele ser suficiente para incrementar las concentraciones plasmáticas de forma satisfactoria.

La transfusión de plasma es eficaz en el tratamiento de deficiencias de los factores de la coagulación II, V, X y XI. Las deficiencias de factor XIII y fibrinógeno se tratan con crioprecipitado o con concentrados comerciales específicos; aunque en los pacientes que reciben dosis altas de plasma (en las transfusiones masivas o para tratar una hemorragia en una insuficiencia hepática) pueden no ser necesarias fuentes adicionales de fibrinógeno, dado que el plasma contiene grandes cantidades de este. Siempre resulta útil medir el fibrinógeno plasmático (una prueba separada) al realizar pruebas de coagulación, que incluyen el tiempo de protrombina (TP)/cociente normalizado internacional (INR) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa).

TRANSFUSIONES DE PLASMA EN NIÑOS

Las transfusiones de plasma no se recomiendan para el tratamiento de los pacientes con hemofilia A o B grave, enfermedad de von Willebrand o déficit de factor VII, pues se dispone de productos derivados de plasma y productos de factores recombinantes más seguros para los factores VII, VIII, IX y factor de von Willebrand. Además, la hemofilia A leve o moderada y determinados tipos de **enfermedad de von Willebrand** pueden tratarse con desmopresina intranasal o intravenosa (v. cap. 504). Una aplicación importante del plasma es la inversión rápida de los efectos de la warfarina en los pacientes con hemorragia activa o que necesitan una intervención quirúrgica de urgencia (en quienes los déficits funcionales de los factores dependientes de la vitamina K II, VII, IX y X no pueden neutralizarse rápidamente con la administración de vitamina K). Para esta indicación pueden emplearse concentrados de «complejo» de protrombina derivado del plasma y con inactivación de virus.

No debe suponerse que los resultados de las pruebas de coagulación sistemáticas (TP/INR, TTPa, tiempo de trombina y concentraciones de fibrinógeno plasmático) reflejan la integridad del sistema de la coagulación ni pueden servir para indicar una transfusión de plasma, especialmente en los neonatos. Para justificar una transfusión de plasma, los resultados de las pruebas de coagulación deben valorarse en relación con el cuadro clínico del paciente que condiciona el sangrado y/o riesgo de sangrado. No se recomienda transfundir plasma a enfermos con hepatopatías crónicas y tiempos de coagulación prolongados, a menos que exista hemorragia o se prevea una intervención invasiva, porque la corrección profiláctica de las deficiencias de los factores de coagulación es breve y de dudoso beneficio.

El plasma también contiene varias proteínas anticoagulantes (antitrombina III, proteína C y proteína S), cuyas deficiencias pueden favorecer la trombosis. En determinadas situaciones, el plasma puede ser adecuado como tratamiento de sustitución, junto al tratamiento anticoagulante, de los pacientes con estos trastornos. Sin embargo, cuando se disponga de ellos, se prefieren los concentrados purificados. Otras indicaciones del plasma son el aporte de líquido durante el intercambio de plasma en pacientes con **púrpura trombocitopénica trombótica** (es decir, microangiopatías trombóticas) u otros trastornos en los que es probable que el plasma sea beneficioso. Esto incluye el intercambio de plasma en un paciente con hemorragia por un trastorno de base (p. ej., síndrome de Goodpasture, vasculitis), o trastornos con una coagulopatía grave que se agravaría mucho si se emplearan de forma exclusiva soluciones de albúmina para la reposición. El plasma no está indicado en la corrección de la hipovolemia ni en el tratamiento sustitutivo de inmunoglobulinas, para los que existen alternativas más seguras (soluciones cristaloides o de albúmina e inmunoglobulina i.v., respectivamente).

TRANSFUSIÓN DE PLASMA EN NEONATOS

En los recién nacidos, los tiempos de coagulación son «fisiológicamente» más largos debido a la deficiencia determinada por el desarrollo de las proteínas de la coagulación que tienen estos niños; el plasma solo debe transfundirse teniendo en cuenta los valores normales ajustados según el peso al nacer y la edad del niño (*no* hasta los valores normales en niños mayores y adultos). Las indicaciones de la administración de plasma en los recién nacidos son: 1) la reconstrucción de los concentrados de eritrocitos (ERI) para simular sangre completa en caso de transfusiones masivas (exanguinotransfusión, circulación extracorpórea y oxigenación con membrana extracorpórea), 2) la hemorragia secundaria a deficiencia de vitamina K, 3) la coagulación intravascular diseminada *con* hemorragia y 4) la hemorragia en la deficiencia congénita de un factor de la coagulación cuando no se disponga de un tratamiento más específico o este no sea adecuado. No se recomienda el uso de transfusiones profilácticas de plasma para evitar la hemorragia intraventricular del prematuro. Tampoco debe administrarse como suspensión para ajustar los valores del hematocrito en los concentrados de ERI antes de pequeñas transfusiones de ERI a los recién nacidos, pues no aporta beneficios médicos evidentes en comparación con las soluciones estériles utilizadas, como las soluciones de cristaloides o albúmina. Tampoco es necesario utilizar plasma en la exanguinotransfusión parcial para tratar el síndrome de hiperviscosidad neonatal, ya que existen soluciones cristaloides o coloides más seguras.

Cuando hay que tratar a un lactante que sangra, suele considerarse la posibilidad de administrar *crioprecipitado* debido al pequeño volumen que hay que transfundir. Sin embargo, el crioprecipitado solo contiene cantidades importantes de fibrinógeno, factor de von Willebrand y factores VIII y XIII. Por tanto, no es eficaz para tratar la situación clínica habitual del lactante con hemorragia en el que existen múltiples déficits de factores de la coagulación. Sin embargo, el crioprecipitado es una excelente fuente de fibrinógeno (mucho más concentrado que el plasma congelado), y la concentración de fibrinógeno del paciente puede aumentar rápidamente en 60-100 mg/dl con una dosis de 1-2 unidades/kg.

En estudios preliminares se observó que inyecciones de volúmenes muy pequeños de factor VII activado recombinante salvaron la vida de pacientes con sangrados por varios mecanismos. Puesto que la eficacia y la toxicidad del factor VIIa no han sido definidas por completo para estos usos en indicaciones no contempladas en la ficha técnica (no aprobados por la Food and Drug Administration norteamericana), en la actualidad su utilización debe considerarse un tratamiento experimental.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 501

Riesgos de las transfusiones sanguíneas

Cassandra D. Josephson
y Ronald G. Strauss

El mayor riesgo de una transfusión sanguínea es recibir por error una transfusión destinada a otro paciente. Los *errores de identificación* suelen ser consecuencia de equivocaciones en el etiquetado de la muestra de sangre del paciente que se remite al banco de sangre o de no asegurarse de que es el paciente correcto en el momento de realizar una transfusión. Este riesgo es especialmente elevado en los lactantes, especialmente si se trasfunde sangre específica de tipo ABO o sangre compatible, ya que 1) las bandas de identificación pueden no estar pegadas directamente a su cuerpo, 2) las dificultades en extraer muestras de sangre para realizar pruebas de compatibilidad pretransfusionales pueden dar lugar a desviaciones de las normas habituales y 3) los lactantes no pueden hablar y, por tanto, no pueden identificarse. Por ello, se debe tener un cuidado especial para asegurar la identificación precisa de la muestra de sangre y del paciente.

RIESGOS INFECCIOSOS DE LAS TRANSFUSIONES

Aunque los riesgos de enfermedades infecciosas por las transfusiones sanguíneas alogénicas son extremadamente pequeños, su administración debe ser juiciosa, dado que las «infecciones emergentes», como los virus Ébola y Zika, cuando surgen por primera vez, plantean una posible amenaza hasta que son estudiados de forma definitiva y, en consecuencia, son una preocupación constante, y no se realizan pruebas de todos los posibles microorganismos

Tabla 501.1

Riesgos estimados en las transfusiones por unidad transfundida en Estados Unidos

EFECTO ADVERSO	RIESGO ESTIMADO
Reacción febril no hemolítica	1/300
Urticaria u otra reacción cutánea	1/50-100
Aloinmunización eritrocitaria	1/100
Transfusión errónea	1/14.000-19.000
Reacción hemolítica, aguda y diferida	1/2.500-6.000
Hemólisis mortal	1/1.000.000
Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (LPAAT)	1/5.000-50.000
VIH-1 y VIH-2	1/2.000.000-3.000.000
Hepatitis B	1/100.000-200.000
Hepatitis C	1/1.000.000-2.000.000
Virus linfotropo humano de células T (HTLV) I y II	1/641.000
Contaminación bacteriana	1/5.000.000
Paludismo	1/4.000.000
Anafilaxia	1/20.000-50.000
Enfermedad de injerto contra huésped	Raro
Inmunomodulación	Desconocido
Púrpura postransfusional	Desconocido
Hepatitis A	Desconocido
Parvovirus	Desconocido
Fiebre del dengue	Desconocido
Babesiosis	Desconocido
Virus del Nilo Occidental	Desconocido
Trypanosoma cruzi	Desconocido
Especies de Leishmania	Desconocido
Variante de la enfermedad priónica de Creutzfeldt-Jakob	Desconocido
Virus Zika	Desconocido

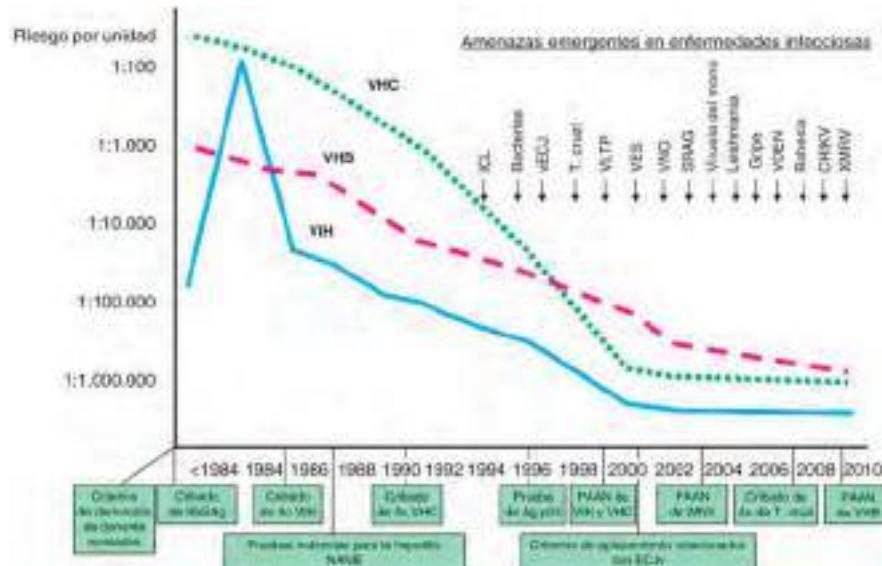
Adaptada de Klein HG, Spahn DR, Carson JL: Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet* 370:415-426, 2007.

Fig. 501.1 Riesgos de los principales virus transmitidos por transfusiones en relación con intervenciones y tasa de aceleración de enfermedades infecciosas emergentes en relación con la seguridad de la sangre. Evolución del riesgo de transmisión por la sangre de los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), de la hepatitis B (VHB) y de la hepatitis C (VHC). Las principales intervenciones para reducir riesgos se muestran por debajo de la línea del tiempo en el eje x. Las enfermedades infecciosas emergentes consideradas de riesgo en los últimos 20 años se muestran en la parte superior derecha de la figura. Ac, anticuerpo; Ag, antígeno; HBsAg, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; ICL, linfopenia T idiopática CD4; NANB, no A no B; PAAN, pruebas de amplificación de ácidos nucleicos; SRAG, síndrome respiratorio agudo grave; VCHK, virus chikungunya; VDEN, virus de dengue; vECJ, variante de la enfermedad de Creutzfeldt- Jakob; VES, virus espumoso del simio; VLTP, virus linfotrópicos T de primates; VNO, virus del Nilo Occidental; VRXM, virus relacionado con el virus de la leucemia xenotropa murina. (De Busch MP. *Transfusion-transmitted viral infections: building bridges to transfusion medicine to reduce risks and understand epidemiology and pathogenesis*. 2005 Emily Cooley Award Lecture, Transfusion 46:1624-1640. 2006.)

transmitidos mediante transfusiones de sangre (**tabla 501.1** y **fig. 501.1**). Si se tienen en cuenta las pruebas de amplificación de los ácidos nucleicos (PAAN) y todas las demás pruebas de detección selectiva que se realizan a los donantes (detección selectiva de anticuerpos y epidemiológica), el cálculo del riesgo de infección por el VIH asociada a una transfusión es de, aproximadamente, una de cada 2.000.000 de exposiciones al donante. De igual forma, mediante las PAAN, el riesgo de infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es de una de cada 1.500.000-2.000.000 de exposiciones al donante (**tabla 501.1**). Las PAAN identifican los ácidos nucleicos microbianos circulantes en la ventana antes de que aparezcan los anticuerpos y se utilizan para la detección del VIH, el VHC y el virus del Nilo Occidental, el virus de la hepatitis B, *Trypanosoma cruzi*, *Babesia microti* y el virus Zika.

El riesgo de transmisión del citomegalovirus (**CMV**) en una transfusión se ha eliminado casi por completo administrando hemoderivados con depleción de leucocitos o seleccionando la sangre de donantes seronegativos para los anticuerpos contra el CMV. Aunque resulta lógico pensar que obteniendo primero componentes sanguíneos de donantes seronegativos para anticuerpos anti-CMV y eliminando posteriormente los leucocitos (LEU) podría mejorar la seguridad, se dispone de pocos datos que documenten la mayor eficacia de este abordaje combinado. Sin embargo, en un reciente estudio prospectivo de cohortes de nacimiento de lactantes prematuros con un peso al nacer <1.500 g, un abordaje combinado de leucorreducción y uso de componentes sanguíneos celulares seronegativos para el CMV se asoció a un riesgo de transmisión del CMV con la transfusión del 0% (incidencia acumulada del 15,3% a las 12 semanas de transmisión con la leche materna de madres seropositivas para el CMV) en los más de 300 lactantes trasfundidos a los que se estudió. En trabajos no controlados similares de pacientes receptores de un trasplante de células precursoras hematopoyéticas se vio un riesgo de transmisión del 0% cuando se utilizaban hemoderivados leucorreducidos procedentes de donantes cuyo estado de CMV se desconocía. Por tanto, se debe tener especial cuidado para no aumentar el riesgo de que un niño reciba una transfusión de forma tardía o no la reciba en absoluto mientras se espera sangre de donantes seronegativos para CMV y luego realizar leucorreducción (no se deben asumir riesgos si la práctica no tiene beneficios establecidos).

Datos adicionales sobre estas dos estrategias de reducción de riesgos revelaron que en el plasma de donantes aparentemente sanos pueden existir grandes cantidades de material del virus CMV «libre» durante la fase inicial de la infección primaria (periodo durante el cual los anticuerpos anti-CMV se están produciendo o no existen [periodo ventana] y se detectan concentraciones bajas de forma constante en el plasma) en vez de asociados a leucocitos, como sucede con el CMV, en que existen cantidades importantes de anticuerpos de tipo IgG. Como consecuencia de la biología de la infección primaria por CMV, el virus «libre» en el plasma no se elimina mediante leucorreducción durante la infección precoz y los donantes seronegativos que están asintomáticos o no reconocen los síntomas de la infección durante el cribado de los donantes serán mal clasificados como seguros para el CMV. No son necesariamente igual de seguros porque los anticuerpos se encuentran por debajo del límite de la detección, mientras que el plasma «libre» de CMV está lleno durante la infección precoz. Como casi todos los CMV plasmáticos «libres» desaparecen y se vuelven casi exclusivamente asociados a las células una vez que los donantes son seropositivos para los anticuerpos anti-CMV durante varios meses,



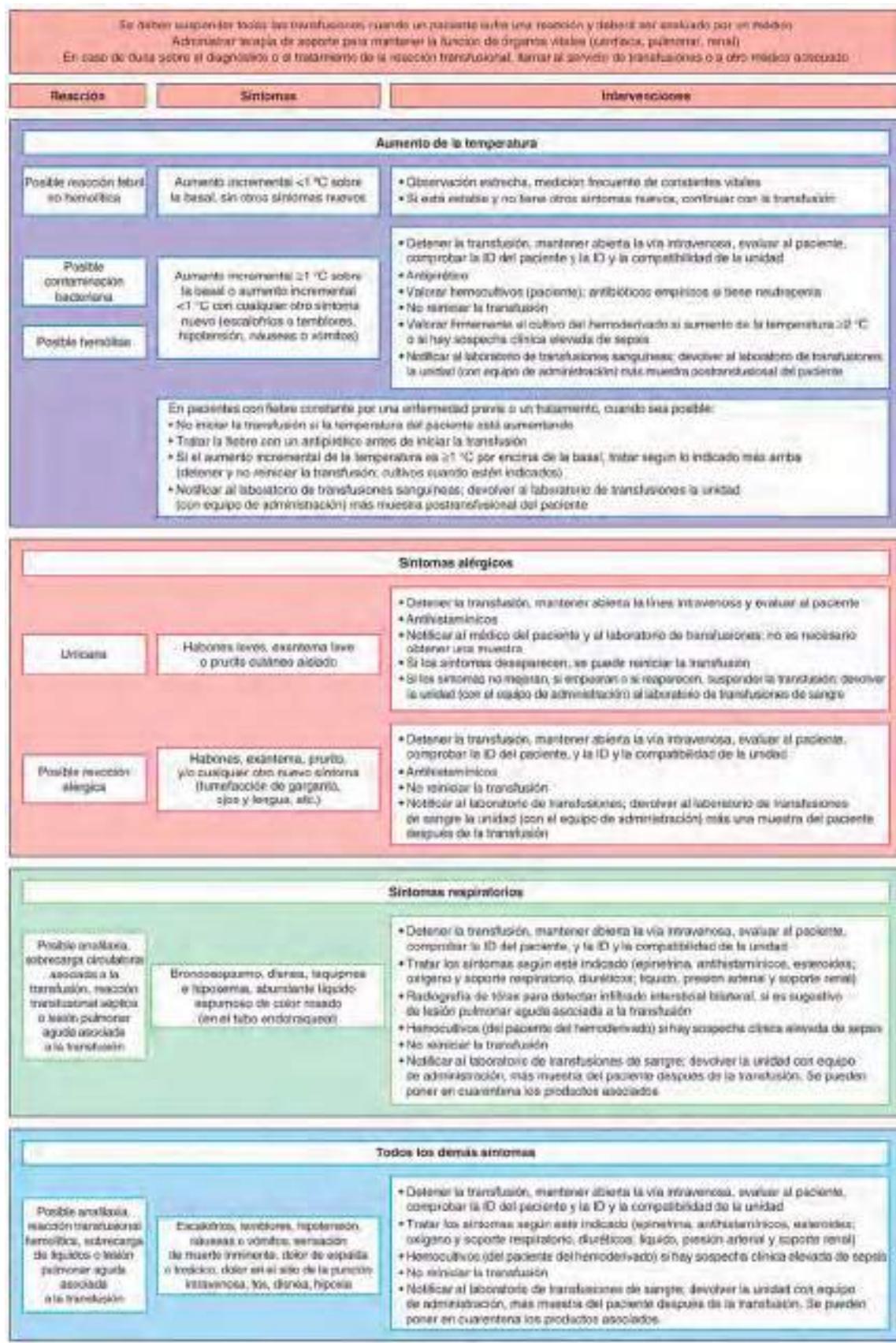


Fig. 501.2 Árbol de decisión en las reacciones transfusionales. Algoritmo de la evaluación y las acciones que deben tomarse cuando se identifica inicialmente una reacción transfusional. Las acciones deben proceder de izquierda a derecha. (De Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS: Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment, Lancet 388:2825-2836, 2016, Fig 2.)

algunos autores han propuesto que el mejor método para reducir el riesgo de infección por CMV puede ser la leucorreducción de la sangre de los donantes de los que se conoce la seropositividad durante, al menos, 1 año. Sin embargo, se carece de datos que confirmen la eficacia de esta propuesta y en la práctica varios estudios han demostrado que el método más eficaz disponible actualmente para prevenir el CMV transmitido mediante transfusión es realizar una leucorreducción en el centro/banco de sangre sin tener en consideración el estado de anticuerpos contra el CMV del donante/unidad (es decir, en la mayor parte de los casos es suficiente con una leucorreducción simple de leucocitos en el centro/banco de sangre, no a la cabecera del paciente).

Otros riesgos de infección son otras **hepatitis** (A, B, E) y **retrovirus** (tipos I y II del virus linfotropo humano de células T, VIH-2), la sífilis, el parvovirus B19, el virus de Epstein-Barr, el virus del herpes humano de tipo 8, el virus del Nilo Occidental, el virus de la vacuna de la fiebre amarilla, el paludismo, la babesiosis, *Anaplasma phagocytophilum*, la enfermedad de Chagas y el virus Zika. La variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob también ha sido transmitida por transfusiones en seres humanos. Todos estos procesos se han descrito en muy pocos casos, aunque se emplean como argumento para realizar transfusiones exclusivamente cuando sean probables verdaderos beneficios.

RIESGOS NO INFECCIOSOS DE LAS TRANSFUSIONES

Los riesgos de naturaleza no infecciosa asociados a las transfusiones son las reacciones transfusionales hemolíticas y no hemolíticas, la sobrecarga circulatoria de líquido, la **enfermedad de injerto contra huésped** (EICH), los desequilibrios electrolíticos y acidobásicos, la sobrecarga de hierro en caso de necesidad de transfusiones de eritrocitos (ERI) repetidas a largo plazo, el aumento de la susceptibilidad a la lesión oxidativa, la exposición a los derivados del plástico, la hemólisis con activación del antígeno T de los ERI, la púrpura postransfusional, la **lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión** (LPAAT), la inmunosupresión e inmunomodulación postransfusionales y la aloinmunización (fig. 501.2; v. tabla 501.1). Se puede reducir el riesgo de LPAAT evitando la transfusión de plasma o plaquetas de donantes de sexo femenino, que pudieron aloinmunicarse contra los antígenos leucocitarios durante el embarazo, o seleccionando donantes (p. ej., varones) que probablemente no expresen los anticuerpos contra el antígeno leucocitario humano (HLA).

Los efectos adversos inmunológicos, como la inmunosupresión, la inmunomodulación y la aloinmunización, pueden reducirse mediante leucorreducción. Las reacciones transfusionales y la aloinmunización a los antígenos ERI y leucocitarios es rara en los lactantes, quizás por la inmadurez de desarrollo del sistema inmunitario o la producción deficiente de citocinas. Cuando aparecen, los efectos adversos graves ocurren principalmente en las transfusiones masivas, como en la exanguinotransfusión y los traumatismos o la cirugía, cuando se necesitan cantidades de componentes sanguíneos relativamente grandes, mientras que son raros cuando el volumen de sangre transfundida es pequeño.

Se sabe que los prematuros tienen una disfunción inmunitaria, pero se discute cuál podría ser su riesgo relativo de EICH después de una transfusión. La edad posnatal del niño, el número de linfocitos inmunocompetentes en el producto transfundido, el grado de compatibilidad del HLA entre el donante y el receptor, y otros fenómenos mal conocidos determinan cuáles son los niños que corren realmente riesgo de enfermedad injerto contra huésped. En todo caso, en muchos centros en los que se atiende a lactantes prematuros solo se transfunden productos celulares irradiados. Como alternativa, se ha documentado que la tecnología de reducción de patógenos previene la EICH y puede sustituir a la irradiación. Las donaciones directas procedentes de parientes deben ser irradiadas siempre, debido al riesgo de injerto de los linfocitos haploidénticos homocigotos para el HLA transfundido. Los hemoderivados celulares que se utilizan en las transfusiones intrauterinas y/o en las exanguinotransfusiones también se tratan con irradiación, y lo mismo sucede en las transfusiones destinadas a pacientes con inmunodeficiencias congénitas graves (síndrome de inmunodeficiencia combinada grave y síndrome de DiGeorge con necesidad de cirugía cardíaca) y en las transfusiones para receptores de trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas. Otros grupos con riesgo potencial, pero de los que no se dispone de datos concluyentes, son los pacientes tratados con anticuerpos anticélulas T (globulina antitimocítica u OKT3), los pacientes con aloinjertos de órgano, los que reciben protocolos con fármacos inmunosupresores y los pacientes infectados por el VIH.

Como alternativa, se ha documentado que la tecnología de reducción de patógenos previene la proliferación de los linfocitos T y por ello puede utilizarse como sustituto de la irradiación. En la práctica actual se utiliza la **irradiación** procedente de cesio, cobalto o aceleradores lineales en dosis que oscilan entre 1.500 y 2.500 cGy; es necesaria una dosis máxima de 2.500 cGy para actuar sobre el centro del campo de irradiación, con administración de un mínimo de 1.500 cGy en cualquier otra parte del cartucho. Deben radiarse todos los componentes celulares sanguíneos, excepto los que se hayan congelado sin sustancia crioprotectora y que se considere que son

productos «acelulares» congelados como el plasma y el crioprecipitado, que no requieren irradiación. La leucorreducción no puede sustituirse por la irradiación para evitar la EICH. Sin embargo, como ya se ha mencionado, se ha demostrado que las tecnologías de reducción de patógenos son eficaces.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 7

Enfermedades hemorrágicas y trombóticas

Capítulo 502

Hemostasia

J. Paul Scott, Veronica H. Flood
y Leslie J. Raffini

La hemostasia es el proceso de coagulación de la sangre en las zonas donde se haya producido una lesión de los vasos sanguíneos. Con el paso del tiempo, el coágulo es lisado por el sistema fibrinolítico y vuelve a restaurarse el flujo sanguíneo normal. Si la coagulación es defectuosa, se producirá una hemorragia. Si, por el contrario, es excesiva, se producirán complicaciones trombóticas. La respuesta hemostática debe ser rápida y regulada, de modo que el traumatismo no desencadene una reacción sistémica, sino una respuesta localizada y rápida. Cuando una plaqueta se adhiere a un área de lesión vascular, la superficie plaquetaria proporciona una superficie reactiva donde se unen los factores de coagulación. La enzima activa se une con su sustrato y un cofactor catalítico en una superficie reactiva, lo que acelera la velocidad de la reacción y proporciona productos activados para reaccionar con los factores de coagulación en etapas posteriores de la cascada de la coagulación. La coagulación activa se encuentra controlada por vías de retroalimentación negativas que inhiben el proceso de coagulación cuando el proceso procoagulante contacta con el endotelio sano. Los componentes principales del proceso hemostático son las **paredes vasculares**, las **plaquetas**, las **proteínas de coagulación**, las **proteínas anticoagulantes** y el **sistema fibrinolítico**. La mayoría de los componentes de la hemostasia son multifuncionales; el fibrinógeno sirve de ligando entre las plaquetas durante la agregación plaquetaria y también es el sustrato de la trombina para formar el coágulo de fibrina. Las plaquetas proporcionan la superficie reactiva sobre la que tienen lugar las reacciones de la coagulación, forman el tapón en el punto de lesión vascular y se contraen para controlar y limitar el tamaño del coágulo.

PROCESO HEMOSTÁTICO

El endotelio vascular intacto es la primera barrera contra la hemorragia. Las células endoteliales que tapizan la pared vascular normalmente inhiben la coagulación y proporcionan una superficie lisa que permite la rápida circulación sanguínea.

Cuando se produce una lesión vascular, se desencadena una vasoconstricción y el flujo de sangre contacta con la matriz subendotelial. El **factor de von Willebrand** (FvW) cambia su conformación y proporciona el pegamiento al que se unen los receptores de FvW de las plaquetas, el complejo glucoproteico Ib, que mantiene unidas a las plaquetas a los sitios en los que se haya producido una lesión. Se producen señales complejas desde el receptor de la membrana externa hacia las vías intracelulares que activan las plaquetas y desencadenan la secreción de gránulos que contienen difosfato de adenosina (ADP), serotonina, proteínas plasmáticas y proteínas de la membrana plaquetaria. Tras la activación, el receptor de fibrinógeno de las plaquetas, $\alpha IIb\beta_3$, es activado (señal «de fuera adentro») para unirse al fibrinógeno y desencadenar la agregación y la atracción de otras plaquetas para formar el coágulo plaquetario. Múltiples agonistas fisiológicos pueden desencadenar la activación y la agregación plaquetaria, como el ADP, el colágeno, la trombina y el ácido araquidónico. La agregación implica una interacción de receptores específicos de la superficie de las plaquetas con las proteínas hemostáticas del plasma, en especial el fibrinógeno.

Una de las proteínas de la matriz subendotelial que queda expuesta tras la lesión vascular es el **factor tisular**. El factor tisular expuesto se une al factor

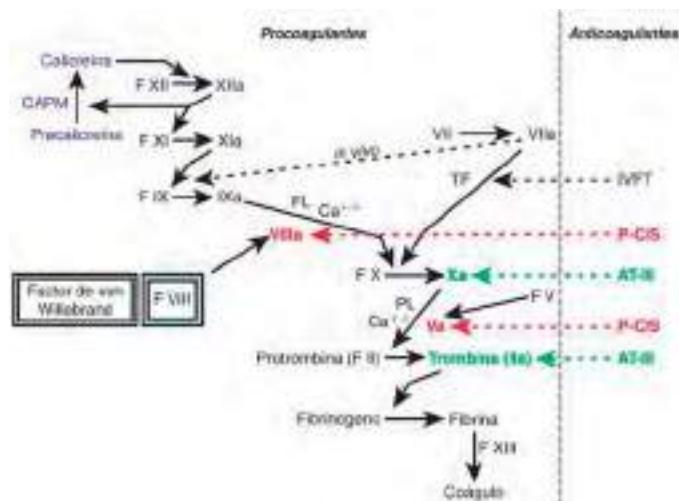


Fig. 502.1 Cascada de la coagulación con activación sucesiva y amplificación de la formación del coágulo. Muchos de los factores (F) se activan por el factor de coagulación que ocupa un puesto inmediatamente superior en la cascada. Los factores activados se designan con la adición de una a. En el lado derecho se exponen los principales anticoagulantes y los pasos que regulan: el inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT) regula el factor tisular (FT); el factor VIIa, la proteína C y la proteína S (P-C/S) regulan los factores VIII y V, y la antitrombina III (AT-III) regula el Xa y la trombina (IIa). La línea de puntos ilustra que, *in vivo*, el FT y el factor VIIa activan tanto el IX como el X, aunque *in vitro* solo se mide la activación del factor X. El factor VIII inactivado, cuando se une a su proteína portadora, el factor de von Willebrand, queda protegido de la inactivación por la proteína C. Cuando la trombina o factor Xa activan el factor VIII, este se separa del factor de von Willebrand, y puede participar entonces junto con el factor IXa en la activación de factor X en presencia de fosfolípido (FL) y calcio (Ca^{2+}) (el complejo «tenasa»). El factor XIIIa establece enlaces cruzados en el coágulo de fibrina y aumenta su estabilidad. La precalecireína, el cininógeno de alto peso molecular (CAPM) y el factor XII se muestran en azul porque, aunque contribuyen al tiempo de coagulación en el tiempo de tromboplastina parcial (TPP), no poseen un papel fisiológico en la coagulación.

VII y activa la *cascada de la coagulación* (fig. 502.1). El factor de coagulación activado inicia la activación del siguiente factor de la coagulación de una manera sucesiva y sistemática. El conocimiento de la secuencia de pasos en la cascada fue asignando numerales a las proteínas (factores) de coagulación participantes, por lo que la secuencia parece no seguir el orden numérico. Durante el proceso de activación plaquetaria, los fosfolípidos internos de las plaquetas (sobre todo la fosfatidilsérina) salen al exterior e interaccionan en dos pasos específicos, limitantes de la velocidad del proceso de la coagulación: los relacionados con los cofactores del factor VIII (complejo X-asa) y el factor V (complejo protrombinasa). Ambas reacciones se localizan en la superficie plaquetaria, donde se juntan la enzima activa, el cofactor activado y el cimógeno que formará la próxima enzima activa de la cascada. Esta secuencia resulta en la amplificación del proceso, que produce un despliegue de la coagulación en el lugar donde es fisiológicamente necesaria. *In vivo*, la autocatálisis del factor VII genera pequeñas cantidades de factor VIIa de manera continua, lo que hace que el sistema siempre esté listo para actuar. Cerca del final de la cascada se sintetiza la *trombina*, una enzima multipotencial. La trombina transforma el fibrinógeno en fibrina, activa los factores V, VIII y XI, y agrega las plaquetas. La activación del factor XI por la trombina amplifica una mayor generación de trombina y contribuye a la inhibición de la fibrinólisis. La trombina también activa el factor XIII. El tapón fibrinoplaquetario estable se forma en último término por medio de la retracción del coágulo y del entrecruzamiento del coágulo de fibrina por acción del factor XIIIa.

La práctica totalidad de las proteínas procoagulantes están equilibradas por proteínas anticoagulantes que regulan o inhiben la función procoagulante. Existen 4 anticoagulantes naturales de importancia clínica que regulan la magnitud del proceso de coagulación: la antitrombina III (AT-III), la proteína C, la proteína S y el inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT). La AT-III es un inhibidor de la serina proteasa que regula principalmente el factor Xa y la trombina, y en menor grado, los factores IXa, Xla y XIIa. Cuando la trombina circulante en sangre encuentra un endotelio intacto, se une a la *trombomodulina*, su receptor endotelial. El complejo trombina-trombomodulina activa la *proteína C*, transformándola en proteína C activada. Junto con su cofactor (*la proteína S*), la proteína C activada induce la proteólisis e inactiva los factores Va y VIIIa. El factor Va inactivado es un anticoagulante funcional que inhibe la coagulación. El IVFT limita la activación del factor X por el factor VIIa y el factor tisular, y desvía la activación del factor tisular y del factor VIIa hacia la del factor IX (fig. 502.2).

Una vez formado el coágulo fibrinoplaquetario estable, el sistema fibrinolítico limita su magnitud y lisa el coágulo (**fibrinólisis**) para restablecer la integridad vascular. La plasmina, producida a partir del plasminógeno por

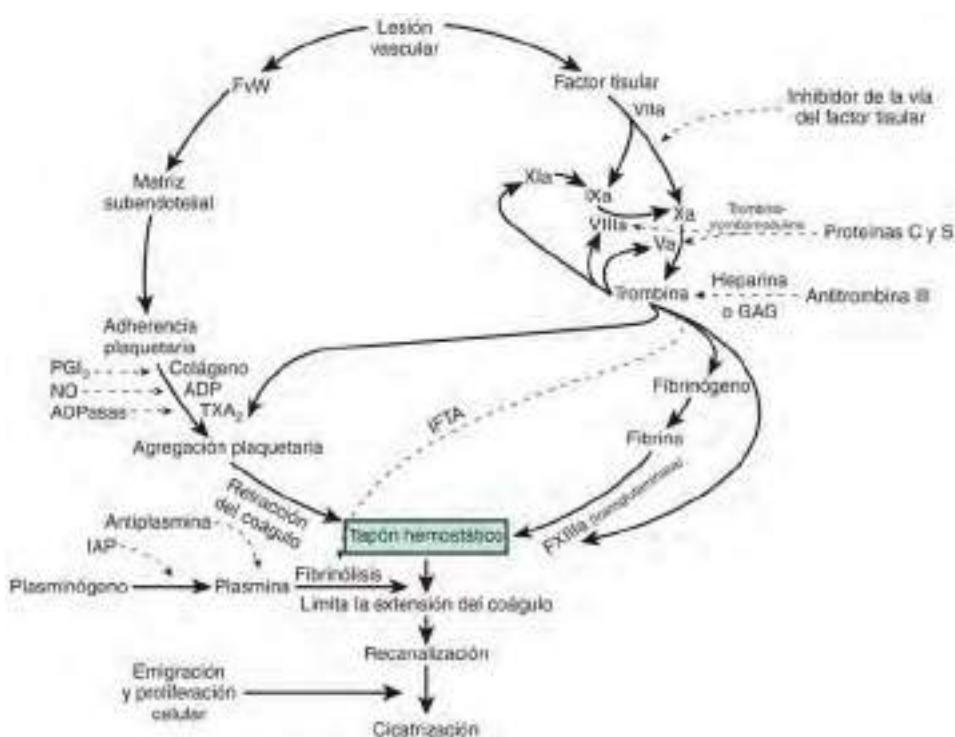


Fig. 502.2 Mecanismo de la hemostasia. ADP, difosfato de adenosina; FvW, factor de von Willebrand; GAG, glucosaminoglucanos; IAP, inhibidor del activador del plasminógeno; IFTA, inhibidor fibrinolítico de la trombina activada; NO, óxido nítrico; PGI₂, prostaciclina (prostaglandina I₂); TXA₂, tromboxano A₂.

un activador del plasminógeno de tipo urocinasa o de tipo tisular, degrada el coágulo de fibrina. En el proceso de disolución del coágulo se generan productos de degradación de la fibrina. La vía fibrinolítica está regulada por los inhibidores del activador del plasminógeno y la α_2 -antiplasmina, así como por el inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina. Por último, el flujo sanguíneo en el coágulo y alrededor de este resulta decisivo porque la sangre retorna al hígado, donde se eliminan los complejos de los factores de coagulación activados y donde se sintetizan nuevas proteínas procoagulantes y anticoagulantes para mantener la homeostasis del sistema hemostático.

PATOLOGÍA

La deficiencia congénita de una proteína procoagulante aislada dará lugar a un trastorno hemorrágico, mientras que la deficiencia de un anticoagulante (inhibidor de factor de coagulación) predispone al paciente a la trombosis. En los trastornos adquiridos de la hemostasia existen, a menudo, múltiples problemas que la alteran e impiden su regulación. Una enfermedad primaria (sepsis) y sus efectos secundarios (shock y acidosis) activan la coagulación y la fibrinólisis, y merman la capacidad del paciente para restablecer una función hemostática normal. Cuando la sepsis desencadena una **coagulación intravascular diseminada**, se consumen plaquetas, factores procoagulantes y proteínas anticoagulantes, causando desequilibrios del sistema hemostático con tendencia tanto a la hemorragia como a la coagulación. De igual forma, en los recién nacidos y en los pacientes con hepatopatías graves la síntesis de proteínas procoagulantes y anticoagulantes es deficiente y este trastorno de la regulación predispone tanto a la hemorragia como a la trombosis ante estímulos leves o moderados, con graves anomalías del proceso hemostático.

En la evaluación de la hemostasia mediante pruebas de laboratorio, los parámetros se manipulan para permitir la valoración de aspectos aislados de la hemostasia y limitar la multifuncionalidad de algunos de sus componentes. El proceso de la coagulación se estudia en plasma anticoagulado con citrato para fijar el calcio y con adición de fosfolípidos para simular la reacción de superficie proporcionada normalmente por la membrana plaquetaria, así como con un estímulo que desencade la coagulación. El calcio se añade para reanudar el proceso de la coagulación. Esto provoca anomalías, como el «puenteo» de la vía fisiológica *in vivo* de la coagulación (en la que el factor VIIa activa al factor IX); en vez de ello, en la prueba de tiempo de protrombina (TP), el factor VIIa activa el factor X. Si esta fuera verdaderamente la situación fisiológica real, existiría un mecanismo de «puenteo» *in vivo* que mejoraría las deficiencias graves de factor VIII y factor IX, los dos trastornos hemorrágicos graves más comunes.

502.1 Estudio clínico y analítico de la hemostasia

J. Paul Scott, Veronica H. Flood y Leslie J. Raffini

ANAMNESIS

En la mayoría de las enfermedades de la hemostasia, los antecedentes clínicos proporcionan la información más útil. Para evaluar un trastorno hemorrágico, los antecedentes deben determinar el foco o focos de hemorragia, la gravedad y la duración de los episodios y la edad de aparición. ¿Se trata de hemorragias espontáneas o aparecen después de traumatismos? ¿Existen antecedentes personales o familiares de problemas similares? ¿Existe correlación entre los síntomas y el grado de lesión o traumatismo? ¿Se producen hematomas espontáneos? ¿Se producen abultamientos con hematomas a causa de traumatismos mínimos? ¿Ha habido una intervención quirúrgica o dental significativa que produjera una hemorragia importante? Si al niño o adolescente se le ha realizado una cirugía que afecte a las mucosas, por ejemplo, una amigdalectomía o extracciones dentales importantes, la ausencia de hemorragia suele descartar los trastornos hemorrágicos hereditarios, en los que debe pensarse, por el contrario, ante una historia de cicatrización lenta o retrasada de las heridas superficiales. Después de la pubertad, es importante registrar con cuidado los antecedentes menstruales de las mujeres. Puesto que la incidencia de algunas de las enfermedades hemorrágicas más frecuentes, por ejemplo, la **enfermedad de von Willebrand** (EvW), es bastante elevada, las madres u otros miembros de la familia pueden haber sufrido los mismos trastornos hemorrágicos y pensar que las pérdidas menstruales de la niña son normales. En las mujeres con una EvW leve y con antecedentes moderados de formación de hematomas, los síntomas suelen disminuir durante la gestación o cuando toman anticonceptivos orales. Ciertos medicamentos, como el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), pueden inhibir la función plaquetaria e incrementar los síntomas hemorrágicos en los pacientes con recuentos plaquetarios bajos o hemostasia anormal. Se han desarrollado índices estandarizados que evalúan las hemorragias y se está investigando su sensibilidad y especificidad en los niños.

Fuera del periodo neonatal, los trastornos trombóticos son relativamente raros hasta alcanzar la edad adulta. En los recién nacidos, las deficiencias fisiológicas de procoagulantes y anticoagulantes hacen que el mecanismo de la hemostasia tenga mayor riesgo de sufrir desequilibrios y determinados acontecimientos clínicos pueden dar lugar a trombosis o hemorragias. Si un niño o un adolescente sufre una trombosis venosa profunda (TVP) o una embolia pulmonar (EP), será necesario recoger cuidadosamente los antecedentes familiares para valorar posibles cuadros de TVP, EP, infarto de miocardio (IM) o accidente cerebrovascular (ictus) en otros miembros de la familia. La presencia de **trombosis** en un niño o adolescente, sobre todo en ausencia de un agente provocador, debería llevar al clínico a realizar una anamnesis familiar detallada y valorar una posible predisposición hereditaria o adquirida a la trombosis.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física debe poner de manifiesto si los síntomas hemorrágicos afectan de manera preferente a las mucosas y la piel (hemorragias *mucocutáneas*) o a los músculos y las articulaciones (hemorragias *profundas*). También debe establecer la presencia de petequias, equimosis, hematomas, hemartrosis o hemorragias de las membranas mucosas. Los pacientes con defectos de interacción entre las plaquetas y la pared vascular (EvW o defectos de la función plaquetaria) suelen tener hemorragias mucocutáneas, como epistaxis, menorragia, petequias, equimosis, hematomas ocasionales y, menos frecuentemente, hematuria y hemorragias gastrointestinales. Los enfermos con deficiencia de factor de la coagulación VIII o IX (hemofilia A o B) tienen síntomas de hemorragias profundas en los músculos y las articulaciones, con equimosis mucho más amplias y formación de hematomas. Los pacientes con EvW u otros trastornos hemorrágicos leves pueden no presentar signos clínicos identificables en la exploración física. Los pacientes con enfermedades del colágeno y de la pared vascular pueden presentar laxitud articular y cutánea, asociada con facilidad para sufrir equimosis (**síndrome de Ehlers-Danlos**).

En los pacientes que están siendo evaluados por trastornos trombóticos debe prestarse atención a la existencia de zonas tumefactas, calientes y sensibles a la palpación en las extremidades o en órganos internos (trombosis venosa), a una disnea inexplicada o a una «neumonía» persistente, sobre todo cuando no está acompañada de fiebre (EP), y a las varices y alteraciones posflebiticas. Los trombos arteriales suelen producir una alteración aguda y espectacular de la función del órgano, como accidentes cerebrovasculares, IM o extremidades frías, dolorosas y blancas.

PRUEBAS DE LABORATORIO

En los enfermos con antecedentes de hemorragia o que sufren una hemorragia activa en el momento de la valoración deben evaluarse el recuento de plaquetas, el TP y el tiempo de tromboplastina parcial (TTP) como pruebas de cribado. Si los resultados son anormales, será necesario proseguir el estudio basado en estos resultados. En un paciente con una historia de hemorragias anormales y antecedentes familiares positivos, un resultado normal de los análisis sistemáticos no es óbice para continuar el estudio analítico, que puede incluir el tiempo de trombina, la determinación del FvW y los estudios de función plaquetaria. Históricamente se ha utilizado el tiempo de hemorragia y el análisis de la función plaquetaria (PFA-100) como herramientas de cribado, pero ninguno de estos métodos ha sido útil en el diagnóstico de los trastornos hemorrágicos leves.

No existen pruebas sistemáticas útiles para la detección selectiva de los trastornos trombóticos *hereditarios*. Si hay antecedentes familiares o una trombosis clínica inexplicada, deberán hacerse pruebas de trombofilia específicas. Las trombosis son raras en los niños y, cuando ocurren, ha de considerarse la posibilidad de una predisposición hereditaria (v. cap. 505).

Recuento plaquetario

El recuento de plaquetas es esencial en la valoración de los niños con antecedentes de hemorragias porque la causa adquirida más frecuente de diatesis hemorrágica infantil es la trombocitopenia. Los pacientes con recuentos plaquetarios $>50 \times 10^9/l$ rara vez tienen hemorragias importantes. En los niños, la trombocitosis suele ser reactiva y no se asocia a complicaciones hemorrágicas ni trombóticas. Una **trombocitosis** intensa y persistente en ausencia de enfermedad subyacente puede requerir estudios para descartar la muy rara presentación infantil de una trombocitosis esencial o de una policitemia vera.

Tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada

La numeración de los factores de la coagulación se hizo según el orden en que fueron descubiertos, por lo que no refleja necesariamente el orden secuencial de su activación (tablas 502.1 y 502.2). De hecho, más tarde se comprobó

Tabla 502.1 Factores de la coagulación

FACTOR DE COAGULACIÓN	SINÓNIMO	TRASTORNO
I	Fibrinógeno	Deficiencia (afibrinogenemia) o disfunción (disfibrinogenemia) congénitas
II	Protrombina	Deficiencia o disfunción congénita
V	Factor lábil, proacelerina	Deficiencia congénita (parahemofilia)
VII	Factor estable o proconvertina	Deficiencia congénita
VIII	Factor antihemofílico	La deficiencia congénita es la hemofilia A (hemofilia clásica)
IX	Factor Christmas	La deficiencia congénita es la hemofilia B (denominada, a veces, enfermedad de Christmas)
X	Factor de Stuart-Prower	Deficiencia congénita
XI	Antecedente de tromboplastina plasmática	Deficiencia congénita (a veces conocida como hemofilia C)
XII	Factor de Hageman	La deficiencia congénita no se asocia a síntomas clínicos
XIII	Factor estabilizador de la fibrina	Deficiencia congénita

Tabla 502.2 Valores de referencia de las pruebas de coagulación en niños sanos*

ANÁLISIS	28-31 SEMANAS DE GESTACIÓN [†]	30-36 SEMANAS DE GESTACIÓN	A TÉRMINO	1-5 AÑOS	6-10 AÑOS	11-18 AÑOS	ADULTO
PRUEBAS DE DETECCIÓN SELECTIVA							
Tiempo de protrombina (segundos)	15,4 (14,6-16,9)	13,0 (10,6-16,2)	13,0 (10,1-15,9)	11 (10,6-11,4)	11,1 (10,1-12,0)	11,2 (10,2-12,0)	12 (11,0-14,0)
Tiempo de tromboplastina parcial activada (segundos)	108 (80-168)	53,6 (27,5-79,4) ^{‡§}	42,9 (31,3-54,3) [‡]	30 (24-36)	31 (26-36)	32 (26-37)	33 (27-40)
PROCOAGULANTES							
Fibrinógeno	256 (160-550)	243 (150-373) ^{‡§}	283 (167-399)	276 (170-405)	279 (157-400)	300 (154-448)	278 (156-40)
Factor II	31 (19-54)	45 (20-77) [‡]	48 (26-70) [‡]	94 (71-116) [‡]	88 (67-107) [‡]	83 (61-104) [‡]	108 (70-146)
Factor V	65 (43-80)	88 (41-144) [§]	72 (34-108) [‡]	103 (79-127)	90 (63-116) [‡]	77 (55-99) [‡]	106 (62-150)
Factor VII	37 (24-76)	67 (21-113) [‡]	66 (28-104) [‡]	82 (55-116) [‡]	86 (52-120) [‡]	83 (58-115) [‡]	105 (67-143)
Factor VIII procoagulante	79 (37-126)	111 (5-213)	100 (50-178)	90 (59-142)	95 (58-132)	92 (53-131)	99 (50-149)
Factor de von Willebrand	141 (83-223)	136 (78-210)	153 (50-287)	82 (60-120)	95 (44-144)	100 (46-153)	92 (50-158)
Factor IX	18 (17-20)	35 (19-65) ^{‡§}	53 (15-91) [‡]	73 (47-104) [‡]	75 (63-89) [‡]	82 (59-122) [‡]	109 (55-163)
Factor X	36 (25-64)	41 (11-71) [‡]	40 (12-68) [‡]	88 (58-116) [‡]	75 (55-101) [‡]	79 (50-117)	106 (70-152)
Factor XI	23 (11-33)	30 (8-52) ^{‡§}	38 (40-66) [‡]	97 (52-150) [‡]	86 (52-120)	74 (50-97) [‡]	97 (56-150)
Factor XII	25 (5-35)	38 (10-66) ^{‡§}	53 (13-93) [‡]	93 (64-129)	92 (60-140)	81 (34-137) [‡]	108 (52-164)
Precalicreína	26 (15-32)	33 (9-89) [‡]	37 (18-69) [‡]	95 (65-130)	99 (66-131)	99 (53-145)	112 (62-162)
Cininógeno de alto peso molecular	32 (19-52)	49 (9-89) [‡]	54 (6-102) [‡]	98 (64-132)	93 (60-130)	91 (63-119)	92 (50-136)
Factor XIIIa [¶]		70 (32-108) [‡]	79 (27-131) [‡]	108 (72-143)	109 (65-151)	99 (57-140)	105 (55-155)
Factor XIIIb [¶]		81 (35-127) [‡]	76 (30-122) [‡]	113 (69-156) [‡]	116 (77-154) [‡]	102 (60-143)	98 (57-137)
ANTICOAGULANTES							
Antitrombina III	28 (20-38)	38 (14-62) ^{‡§}	63 (39-87) [‡]	111 (82-139)	111 (90-131)	106 (77-132)	100 (74-126)
Proteína C		28 (12-44) ^{‡§}	35 (17-53) [‡]	66 (40-92) [‡]	69 (45-93) [‡]	83 (55-111) [‡]	96 (64-128)
Proteína S:							
Total (unidades/ml)		26 (14-38) ^{‡§}	36 (12-60) [‡]	86 (54-118)	78 (41-114)	72 (52-92)	81 (61-113)
Libre (unidades/ml)				45 (21-69)	42 (22-62)	38 (26-55)	45 (27-61)
Plasminógeno (unidades/ml)		170 (112-248)	195 (125-265)	98 (78-118)	92 (75-108)	86 (68-103)	99 (77-122)
Activador del plasminógeno tisular (ng/ml)		8,48 (3,00-16,70)	9,6 (5,0-18,9)	2,15 (1,0-4,5) [‡]	2,42 (1,0-5,0) [‡]	2,16 (1,0-4,0) [‡]	1,02 (0,68-1,36)
Antiplasmina (unidades/ml)		78 (40-116)	85 (55-115)	105 (93-117)	99 (89-110)	98 (78-118)	102 (68-136)
Inhibidor del activador del plasminógeno 1		5,4 (0,0-12,2) [‡]	6,4 (2,0-15,1)	5,42 (1,0-10,0)	6,79 (2,0-12,0) [‡]	6,07 (2,0-10,0) [‡]	3,60 (0,0-11,0)

*Todos los factores excepto el fibrinógeno se expresan en unidades/ml (el fibrinógeno, en mg/ml), considerándose que la mezcla de plasmas normales contiene 1 unidad/ml. Todos los datos se expresan como medias seguidas de los límites superior e inferior que abarcan el 95% de una población normal (entre paréntesis). Los intervalos normales propuestos varían en función de los reactivos e instrumentos empleados.

[†]Las concentraciones correspondientes a edades gestacionales de 19-27 semanas y 28-31 semanas proceden de múltiples fuentes y no permiten su análisis estadístico.

[‡]Valores significativamente diferentes de los del adulto.

[§]Valores significativamente diferentes de los del recién nacido a término.

[¶]Valor indicado como unidades CTA (Committee on Thrombolytic Agents)/ml. Los intervalos normales propuestos varían en función de los reactivos e instrumentos empleados.

Datos de Andrew M, Paes B, Johnston M: Development of the hemostatic system in the neonate and young infant, Am J Pediatr Hematol Oncol 12:95, 1990; y Andrew M, Vegh P, Johnston M et al: Maturation of the hemostatic system during childhood, Blood 80:1998, 1992.

que los factores III, IV y VI no son proteínas independientes, por lo que estos números han dejado de usarse. Solo dos factores reciben nombres que se utilizan con frecuencia: el fibrinógeno (factor I) y la protrombina (factor II). Los mecanismos duales de activación de la coagulación se denominaron vías **intrínseca** (activación de superficie) y **extrínseca** (mediada por el factor tisular). El estudio de los mecanismos hemostáticos se complica aún más porque las interacciones *in vivo* pueden emplear vías diferentes a las estudiadas mediante las pruebas de laboratorio clínicas. El TP mide la activación de la coagulación por el factor tisular (tromboplastina) en presencia de calcio. La adición de factor tisular provoca una producción explosiva de factor VIIa. El complejo factor tisular-factor VIIa activa el factor X. Tanto si el factor X se activa a través de la vía intrínseca como si lo hace por la vía extrínseca, el factor Xa sobre la superficie fosfolipídica de las plaquetas forma un complejo con el factor V y el calcio (complejo «protrombinasa») que activa la transformación de protrombina en trombina (también denominada *factor IIa*). Una vez generada la trombina, el fibrinógeno se convierte en un coágulo de fibrina, el punto final de la reacción (v. fig. 502.2). El TP no se prolonga en las deficiencias de los factores VIII, IX, XI y XII. En la mayoría de los laboratorios, el TP normal es de 10-13 segundos. El TP se ha normalizado usando el índice normalizado internacional (INR) para que sus valores puedan compararse entre distintos laboratorios y equipos. El INR se utiliza para determinar grados similares de anticoagulación con antagonistas de la vitamina K, como warfarina.

Tiempo de tromboplastina parcial

La vía intrínseca implica la activación inicial del factor XII, acelerada por otras 2 proteínas plasmáticas, la precalcirena y el cininógeno de alto peso molecular. En el laboratorio clínico, el factor XII se activa utilizando una superficie (silice o vidrio) o un activador de contacto, como el ácido elágico. A su vez, el factor XIIa activa el paso del factor XI a XIa, que a su vez cataliza el paso del factor IX a IXa. Sobre la superficie plaquetaria, el factor IXa forma un complejo con el factor VIII y el calcio para activar el factor X (el complejo «tenasa»).

El proceso se acelera mediante la interacción con fosfolípidos y calcio en los pasos en que intervienen los factores V y VIII. La deficiencia aislada de un solo factor de la coagulación puede dar lugar a una prolongación aislada del TTP o del TP, o a una alteración de ambos, dependiendo de la localización del factor en la cascada de coagulación. Este estudio es útil en el diagnóstico de las deficiencias hereditarias de los factores de la coagulación; sin embargo, en los trastornos adquiridos habituales de la práctica clínica, las deficiencias suelen afectar a más de un factor, lo que hace que sea necesario valorar la prolongación relativa del TTP y del TP.

La medición del TTP, como se realiza en los laboratorios clínicos, es en realidad un TTP «activado»; casi siempre se conoce como TTP. Mide el inicio de la coagulación en el factor XII a través de los pasos sucesivos que terminan en la formación del coágulo. No mide los factores VII, XIII ni los anticoagulantes. El TTP utiliza un activador de contacto (caolín, silice o ácido elágico) en presencia de calcio y fosfolípido. Debido a diferencias entre los reactivos y los instrumentos de laboratorio, los límites normales del TTP varían entre los diferentes laboratorios hospitalarios. La variabilidad de los límites normales del TTP entre laboratorios es mucho mayor que para el TP.

No obstante, los mecanismos que se estudian mediante el TTP y el TP permiten valorar las deficiencias de los factores de la coagulación, aunque las vías de la coagulación no sean idénticas a las que tienen lugar en condiciones fisiológicas. *In vivo*, el factor VIIa activa el factor IX y el factor X, pero los estudios habituales de laboratorio clínico no valoran la vía de activación del factor IX a través del factor VIIa. Si el complejo formado por el factor tisular y el factor VIIa activara solo el factor X, sería difícil explicar por qué los trastornos hemorrágicos más graves son los debidos a la deficiencia de factor VIII (**hemofilia A**) y factor IX (**hemofilia B**). La trombina generada *in vivo* facilita la activación del factor XI y acelera el proceso de coagulación. El TTP puede encontrarse prolongado en las deficiencias de factor XII, precalcirena y cininógeno de alto peso molecular, aunque estas deficiencias no producen hemorragia.

Tiempo de trombina

El tiempo de trombina (TT) mide el último paso de la cascada de la coagulación, en el que el fibrinógeno se convierte en fibrina. El TT normal varía según los laboratorios, pero suele oscilar entre 11 y 15 segundos. Se prolonga cuando la concentración de fibrinógeno disminuye (*hipofibrinogenemia* o *afibrinogenemia*), en las alteraciones funcionales del fibrinógeno (*disfibrinogenemia*) o por el uso de sustancias que interfieren con la polimerización de la fibrina, como la heparina o los productos de degradación de la fibrina. Cuando se cree que la causa de la prolongación del TT puede ser una

contaminación por heparina, suele solicitarse un tiempo de reptilasa. Otra alternativa es añadir heparinasa a la muestra y repetir el TT.

Tiempo de reptilasa

En esta prueba se utiliza un veneno de serpiente para coagular el fibrinógeno. A diferencia del tiempo de trombina, el de reptilasa no es sensible a la heparina y solo se prolongará si existe una reducción o alteración funcional del fibrinógeno o en presencia de productos de degradación de la fibrina. Por tanto, si el TT está alargado, pero el de reptilasa es normal, la prolongación de aquél se deberá a la heparina y no revelará la presencia de productos de degradación de la fibrina ni una posible reducción de la concentración o de la función del fibrinógeno.

Estudios de mezcla

Cuando se encuentra una prolongación no explicada del TP o del TTP, suele hacerse un estudio de mezcla. Para ello, se añade plasma normal al plasma del enfermo y se repiten el TTP y el TP. La corrección de uno de ellos cuando se hace una mezcla 1:1 con plasma normal indica una deficiencia de un factor de la coagulación, ya que una concentración del 50% de cada proteína de la coagulación basta para que el TP y el TTP sean normales. Si el tiempo de coagulación no se corrige o lo hace solo de manera parcial, deberá pensarse en la existencia de un **inhibidor**. Un inhibidor de la coagulación puede ser una sustancia química similar a la heparina que retraza la coagulación o un anticuerpo dirigido contra un factor de coagulación específico o el fosfolípido empleado en las pruebas de coagulación. En los pacientes hospitalizados, la causa más frecuente de prolongación del TTP es la **contaminación de la muestra con heparina**. La presencia de heparina en la muestra puede descartarse o confirmarse añadiendo heparinasa a la muestra y repitiendo el TTP. Si el estudio de mezcla no se corrige o se prolonga aún más y el paciente tiene una hemorragia clínica, deberá sospecharse la presencia de un inhibidor de uno de los factores específicos de la coagulación (anticuerpo dirigido contra el factor), en especial de los factores VIII, IX u XI. Cuando el paciente no tiene síntomas de hemorragia y tanto el TTP como el estudio de mezcla están prolongados, la causa más común es un **anticoagulante de tipo lúpico** (v. cap. 503). Los pacientes con estos hallazgos generalmente tienen un TTP alargado, no sangran y pueden tener una predisposición clínica a una coagulación excesiva.

Agregación plaquetaria

Cuando se sospecha un defecto cualitativo de la función plaquetaria, suele solicitarse un estudio de la agregación. El plasma enriquecido en plaquetas del paciente se activa con una serie de agonistas (ADP, adrenalina, colágeno, trombina o péptido receptor de la trombina y ristocetina). Algunos agregómetros plaquetarios miden la liberación específica de adenosina trifosfato a partir de las plaquetas, que se mide por la generación de luminescencia mediante lumiagregometría, y son más sensibles para detectar las anomalías de la liberación del contenido de los gránulos de almacenamiento de las plaquetas. La repetición del análisis o el análisis de otros familiares sintomáticos pueden ayudar a determinar la naturaleza hereditaria del defecto. Muchos fármacos, sobre todo el ácido acetilsalicílico, otros AINE y el ácido valproico, alteran los resultados del análisis de función plaquetaria. La figura 502.1 resume el abordaje del diagnóstico diferencial de muchos de los trastornos hemorrágicos más frecuentes según las pruebas de cribado.

Estudio de la predisposición a la trombosis

La predisposición hereditaria a la trombosis se asocia a una reducción de la función anticoagulante (proteína C, proteína S, AT-III); a la presencia de una molécula de factor V resistente a la inactivación por la proteína C (factor V de Leiden); a un aumento de los procoagulantes (una mutación del gen de la protrombina) o a una deficiencia de la fibrinolisis (deficiencia de plasminógeno), y la infrecuente enfermedad metabólica denominada homocistinuria (v. cap. 505).

Análisis del sistema fibrinolítico

Para valorar la fibrinolisis, algunos laboratorios utilizan el *tiempo de lisis de coágulo de euglobulinas* como prueba de detección selectiva. La mayoría de los laboratorios disponen de pruebas más específicas para determinar las concentraciones de plasminógeno, activador del plasminógeno e inhibidores de la fibrinolisis. Un aumento de esta última puede asociarse a síntomas hemorrágicos, mientras que su retraso puede ocasionar trombosis.

HEMOSTASIA DURANTE EL DESARROLLO

Las concentraciones de la mayoría de los procoagulantes y anticoagulantes son menores en los recién nacidos normales (v. tabla 502.2). En general, las anomalías son más importantes en los prematuros. Aunque existen

diferencias importantes entre los límites normales de los recién nacidos y los prematuros, estos límites son muy variables de unos laboratorios a otros en función de los instrumentos y reactivos empleados. Durante la gestación se produce una maduración progresiva con aumento de los factores de la coagulación sintetizados en el hígado. Los recién nacidos extremadamente prematuros tienen un TP y un TTP prolongados y una notable reducción de las proteínas anticoagulantes (proteína C, proteína S y AT-III). El fibrinógeno, los factores V, VIII y FvW, así como las plaquetas, tienen unos valores casi normales en las últimas fases de la gestación (v. cap. 124.4). Debido a la reducción fisiológica de las proteínas C y S, los factores V y VIII, cuyos valores son normales al nacer, no están equilibrados con sus proteínas reguladoras. Por el contrario, la deficiencia fisiológica de proteínas procoagulantes dependientes de la vitamina K (factores II, VII, IX y X) se encuentra parcialmente equilibrada por la reducción fisiológica de AT-III. El efecto neto es que los recién nacidos (sobre todo los prematuros) corren mayores riesgos de complicaciones hemorrágicas y/o de coagulación.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 503

Deficiencias hereditarias de los factores de coagulación (enfermedades hemorrágicas)

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

La **hemofilia A** (deficiencia de factor VIII) y la **hemofilia B** (deficiencia de factor IX) son las deficiencias congénitas de factores de la coagulación más frecuentes y más graves. Las manifestaciones clínicas de estas dos enfermedades son prácticamente idénticas. La **hemofilia C** es un trastorno hemorrágico que se debe al descenso de la concentración de factor XI (v. cap. 503.2). El descenso de la concentración de los *factores de contacto* (factor XII, ciminoígeno de alto peso molecular y precalcireína) se asocia a una importante prolongación del *tiempo de tromboplastina parcial activada* (TTPa; también denominado TTP), pero no a hemorragia, y se estudiarán en el capítulo 503.3. Otras deficiencias de los factores de la coagulación menos frecuentes se tratarán con brevedad en los subcapítulos siguientes.

503.1 Deficiencia de factor VIII o de factor IX (hemofilia A o B)

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Las deficiencias de los factores VIII y IX son las enfermedades hemorrágicas hereditarias graves más frecuentes.

FISIOPATOLOGÍA

Los factores VIII y IX forman parte de un complejo necesario para la activación del factor X. Junto con el fosfolípido y el calcio, forman la «tenasa» o complejo activador del factor X. La figura 502.1 en el capítulo 502 ilustra el proceso de la coagulación como ocurre en el tubo de ensayo, en el que el factor X se activa por la acción del complejo de factor VIII y factor IX o por la del complejo formado por el factor tisular y el factor VII. *In vivo*, el complejo formado por el factor VIIa y el factor tisular activan el factor IX para iniciar la coagulación. En el laboratorio, el tiempo de protrombina (TP) mide la activación del factor X por el factor VII, por lo que sus resultados son normales en los enfermos con deficiencias de los factores VIII y IX.

Cuando se produce una lesión, el primer paso de la hemostasia es la formación del tapón de fibrina que, junto con la producción del coágulo de fibrina, evita la continuación de la hemorragia. En las hemofilias A y B,

la formación del coágulo se retraza y es débil. La inadecuada generación de trombina impide que se forme un coágulo de fibrina firmemente entrecruzada que soporte el tapón plaquetario. En los pacientes hemofílicos se forma con lentitud un coágulo friable y blando. Cuando una hemorragia no tratada ocurre en un espacio cerrado como una articulación, su cese puede producirse por **taponamiento**. En las heridas abiertas, en las que no hay tal taponamiento, una hemorragia profusa puede provocar una pérdida importante de sangre. El coágulo formado tiende a ser friable, por lo que durante la lisis fisiológica de los coágulos o ante nuevos traumatismos mínimos pueden producirse nuevas hemorragias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Ni el factor VIII ni el factor IX atraviesan la placenta; por tanto, los síntomas hemorrágicos pueden manifestarse desde el nacimiento o incluso en el feto. Solo el 2% de los recién nacidos hemofílicos sufren hemorragias intracraneales y el 30% de los varones hemofílicos sangra con la circuncisión. Por tanto, en ausencia de antecedentes familiares (el 30% de los casos de hemofilia A se debe a mutaciones espontáneas), la hemofilia podrá pasar inadvertida en el recién nacido. Los síntomas evidentes, como la formación de equimosis, hematomas intramusculares y hemartrosis, aparecen cuando el niño comienza a gatear o andar. Las hemorragias de las pequeñas heridas de la boca (rotura del frenillo) pueden persistir durante horas o días y ser la causa de que los padres busquen atención médica. Incluso en los casos de hemofilia grave, solo el 90% de los pacientes muestra signos de tendencia hemorrágica durante el primer año de vida. Aunque las hemorragias pueden afectar a cualquier zona del cuerpo, la característica distintiva de la hemorragia hemofílica son las **hemartrosis**. Estas hemorragias intraarticulares se deben a traumatismos menores y muchas de ellas son espontáneas. Las primeras hemorragias articulares suelen afectar a los tobillos. En los niños mayores y en los adolescentes, las hemartrosis de las rodillas y los codos también son comunes. Las primeras hemorragias articulares en los niños solo se reconocen cuando producen una gran tumefacción con acumulación de líquido en el espacio articular, mientras que los niños mayores con frecuencia pueden reconocer que están sangrando antes de que lo haga el médico. En estos casos, como primer signo de una hemorragia articular precoz, el paciente refiere una sensación de calor y de hormigueo articular. Tras hemorragias repetidas en la misma articulación, los enfermos con hemofilia grave pueden desarrollar una articulación «diana». Las hemorragias de repetición pueden convertirse entonces en espontáneas debido a las alteraciones subyacentes de la articulación.

Aunque la mayoría de las hemorragias musculares son clínicamente evidentes a causa del dolor o de la tumefacción localizadas, las que afectan al músculo psoas-ilíaco merecen una mención específica. Los pacientes pueden perder grandes volúmenes de sangre en este músculo y entrar en shock hipovolémico aunque solo presenten un área imprecisa de dolor referido en la ingle. La cadera presenta una posición flexionada y en rotación interna, debido a la irritación del músculo psoas-ilíaco. Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico se hace por la incapacidad para extender la cadera, pero debe confirmarse con ecografía o TC (fig. 503.1). Las hemorragias potencialmente mortales de los pacientes hemofílicos se deben a sangrado en estructuras vitales (sistema nervioso central, vías respiratorias altas) o a exanguinación (traumatismos externos, hemorragias gastrointestinales o del músculo psoas-ilíaco). En estos casos, es imprescindible un tratamiento rápido con concentrado de factores de la coagulación. Si existe un traumatismo craneal de entidad suficiente para indicar un estudio radiológico, el aporte de factor deberá preceder al estudio. El objetivo del tratamiento sustitutivo en las hemorragias potencialmente mortales consiste en alcanzar una concentración igual a la del plasma normal (100 UI/dl o 100%).

Los pacientes con hemofilia leve y concentraciones de factor VIII o IX >5 UI/dl no suelen sufrir hemorragias espontáneas. Sin embargo, pueden experimentar hemorragias prolongadas tras intervenciones dentales, cirugía o lesiones secundarias a traumatismos moderados y pueden no ser diagnosticados hasta que tienen más edad.

PRUEBAS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

La reducción de las concentraciones de los factores VIII o IX llevará al hallazgo de laboratorio de *prolongación del TTP*. En la hemofilia grave, el TTP suele ser 2-3 veces mayor que el límite superior de la normalidad. Los resultados de las demás pruebas del mecanismo de la hemostasia (recuento plaquetario, tiempo de hemorragia, TP y tiempo de trombina) son normales. Salvo que el paciente tenga un inhibidor de los factores VIII o IX, la mezcla de plasma normal con el plasma del paciente corrige el TTP. El análisis específico de factor VIII o factor IX confirmará el diagnóstico de hemofilia. Si el TTP no se corrige con la mezcla, deberá sospecharse la existencia de un inhibidor. En el 25-35% de los pacientes con hemofilia tratados con

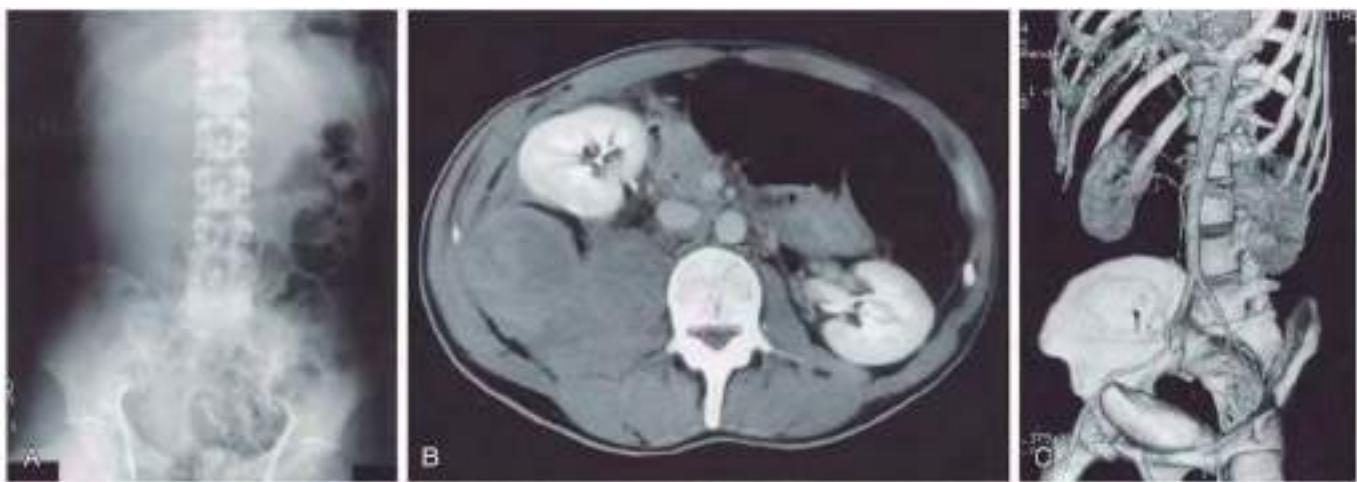


Fig. 503.1 Hematoma masivo en el músculo psoas-ilíaco de un paciente con hemofilia B. Un varón de 38 años con deficiencia grave de factor IX (hemofilia B) ingresó por un cuadro de dolor en la fosa ilíaca derecha de intensidad creciente tanto espontánea como a la palpación. Refería un cuadro catarral con tos importante y anorexia de, aproximadamente, 1 semana de evolución. **A.** En la radiografía abdominal se observa un signo del psoas positivo en el lado derecho y desplazamiento izquierdo del gas colónico. **B.** En la TC se observa un hematoma masivo en el músculo psoas-ilíaco derecho, que produce un desplazamiento anterior del riñón derecho. **C.** En la reconstrucción tridimensional de la imagen se observa más claramente el desplazamiento renal y los vasos alargados, pero intactos. Estos hallazgos resultan útiles con fines diagnósticos, ya que un cuadro de dolor abdominal progresivo en la fosa ilíaca derecha puede simular estrechamente una apendicitis aguda. La hemorragia fue tratada eficazmente mediante la administración de factor IX durante 1 semana, sin recurrencias. El paciente carecía de inhibidores del factor IX. (De Miyazaki K, Higashihara M: Massive hemorrhage into the iliopsoas muscle, Intern Med 44:158, 2005.)

transfusiones de factor VIII o factor IX aparece un anticuerpo específico contra el factor en cuestión. Estos anticuerpos, denominados *inhibidores*, están dirigidos contra el lugar de coagulación activa. En estos pacientes debería realizarse un análisis cuantitativo de Bethesda del inhibidor para medir el título de anticuerpos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En los lactantes de corta edad con manifestaciones hemorrágicas graves, el diagnóstico diferencial debe realizarse con la trombocitopenia grave; los trastornos graves de la función plaquetaria, como el síndrome de Bernard-Soulier y la tromboastenia de Glanzmann; la enfermedad de von Willebrand de tipo 3 (grave), y la deficiencia de vitamina K.

GENÉTICA Y CLASIFICACIÓN

La hemofilia afecta a alrededor de 1:5.000 varones, de los que el 85% tiene déficit de factor VIII y el 10-15%, déficit de factor IX. La enfermedad no muestra una predilección racial aparente y afecta a todos los grupos étnicos. Su gravedad se clasifica en función de la concentración basal del paciente de factor VIII o de factor IX ya que, en general, existe una buena correlación entre la concentración del factor y los síntomas hemorrágicos. Por definición, 1 UI de cada factor se define como la cantidad presente en 1 ml de plasma normal frente a un estándar establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), por lo que 100 ml de plasma normal contendrán 100 UI/dl (actividad del 100%) de cada factor. Para facilitar la exposición, emplearemos el término % de actividad para referirnos al porcentaje encontrado en el plasma normal (actividad del 100%). Para referirse a los concentrados de factores también se emplea un estándar internacional de la OMS, de modo que las dosis terapéuticas suelen medirse en UI. La **hemofilia grave** se caracteriza por una actividad <1% del factor de coagulación implicado y con estas cifras las hemorragias suelen ser espontáneas. Los enfermos con **hemofilia moderada** tienen niveles del factor del 1-5% y las hemorragias se producen generalmente causa de traumatismos leves. En los casos de **hemofilia leve**, las concentraciones son >5%, pueden pasar muchos años antes de que el cuadro se diagnostique y a menudo se necesitan traumatismos importantes para que las hemorragias ocurran. La concentración hemostática del factor VIII es >30-40% y la del factor IX, >25-30%. El límite inferior de las concentraciones de los factores VIII y IX en la población normal es, aproximadamente, del 50%.

Los genes de los dos factores, VIII y IX, se encuentran cerca del extremo del brazo largo del cromosoma X, por lo que son rasgos ligados al cromosoma X. La mayoría de los pacientes con hemofilia tiene disminuida la proteína factor de coagulación, pero en el 5-10% de los casos de hemofilia A y en el 40-50% de los de hemofilia B lo que sucede es que la proteína no es funcional. Aproximadamente, el 45-50% de los pacientes con hemofilia A grave tiene la misma mutación, que consiste en una inversión interna en el gen del factor

VIII, que se traduce en la falta de producción de proteína. Esta mutación puede detectarse en la sangre de los pacientes o portadores y en el líquido amniótico mediante técnicas moleculares. Los pacientes afroamericanos presentan un haplotipo FVIII diferente y esta diferencia puede ser el motivo por el que estos pacientes presentan mayor formación de inhibidores. Debido a las múltiples causas genéticas de déficit tanto de factor VIII como de factor IX, la mayoría de los casos de hemofilia se clasifican según la magnitud de la actividad del factor implicado. En el recién nacido, las concentraciones de factor VIII pueden elevarse de modo artificial debido a la respuesta de fase aguda secundaria al propio proceso de nacimiento. Esta elevación artificial puede hacer que un paciente con afectación leve tenga concentraciones normales o casi normales de factor VIII. Los enfermos con hemofilia grave no tienen niveles detectables de factor VIII. Por el contrario, la concentración de factor IX es fisiológicamente baja al nacer. Si en la familia hay casos de hemofilia grave, una concentración indetectable de factor IX será diagnóstica de hemofilia B grave. En algunos pacientes con deficiencias leves de factor IX, la hemofilia no puede confirmarse hasta después de varias semanas de vida.

A través de la inactivación del cromosoma X, algunas **mujeres portadoras** de hemofilia A o B poseen la suficiente reducción del factor VIII o IX para presentar trastornos hemorrágicos leves. En todas las portadoras conocidas o en las posibles portadoras deben determinarse las concentraciones de estos dos factores para valorar la necesidad de tratamiento ante una intervención quirúrgica o cuando se producen hemorragias clínicas.

Dado que el factor VIII se encuentra en el plasma unido al factor de von Willebrand, a veces se utiliza el cociente de factor VIII a FVW para diagnosticar a las portadoras de hemofilia, aunque puede haber resultados falsos positivos y negativos. Siempre que sea posible, deberán identificarse las mutaciones genéticas del caso índice y utilizar después los resultados para analizar el riesgo de ser hemofílicos o portadores en los demás miembros de la familia.

TRATAMIENTO

El tratamiento precoz y adecuado es la base del cuidado de los pacientes hemofílicos. Cuando se produce una hemorragia leve o moderada, se debe incrementar la concentración del factor VIII o del factor IX hasta niveles hemostáticos del 35-50%. En las hemorragias graves o potencialmente mortales se debe intentar alcanzar niveles de actividad del 100%.

El cálculo de la dosis de factor VIII (FVIII) o de factor IX (FIX) recombinantes se hace de la forma siguiente:

$$\text{Dosis de FVIIIr (UI)} = \% \text{ deseado} (\text{incremento de FVIII}) \\ \times \text{peso corporal (kg)} \times 0,5$$

$$\text{Dosis de FIXr (UI)} = \% \text{ deseado} (\text{incremento de FIX plasmático}) \\ \times \text{peso corporal (kg)} \times 1,3$$

Tabla 503.1 Tratamiento de la hemofilia

TIPO DE HEMORRAGIA	HEMOFILIA A	HEMOFILIA B
Hemartrosis*	50-60 UI/kg de concentrado de factor VIII† el 1. ^{er} día; a continuación, 20 UI/kg al día siguiente. Valorar continuar a días alternos hasta que la función articular sea normal o recupere el estado anterior. Considerar profilaxis	80-100 UI/kg de concentrado de factor IX‡ el 1. ^{er} día; seguido de 40 UI/kg al día siguiente. Considerar un tratamiento a días alternos hasta que la función articular sea normal o recupere el estado anterior. Considerar profilaxis
Hematoma muscular o subcutáneo importante	50 UI/kg de concentrado de factor VIII; puede precisar tratamiento con 20 UI/kg a días alternos hasta su resolución	80 UI/kg de concentrado de factor IX‡; puede precisar 40 UI/kg cada 2-3 días hasta su resolución
Oral, dientes de leche, extracción dental	20 UI/kg de concentrado de factor VIII†; tratamiento antifibrinolítico§; extraer los dientes de leche sueltos	40 UI/kg de concentrado de factor IX‡; tratamiento antifibrinolítico§; extraer los dientes de leche sueltos
Epistaxis	Aplicar presión durante 15-20 minutos; taponar con gasa con vaselina; tratamiento antifibrinolítico§; 20 UI/kg de concentrado de factor VIII† si todo lo anterior fracasa	Aplicar presión durante 15-20 minutos; taponar con gasa con vaselina; tratamiento antifibrinolítico§; 30 UI/kg de concentrado de factor IX‡ si todo lo anterior fracasa
Cirugía mayor, hemorragias con riesgo vital	50-75 UI/kg de concentrado de factor VIII; luego, iniciar infusión continua con 25 UI/kg cada 8-12 h para mantener valores valle de factor VIII >50 UI/dl durante 5-7 días, seguido de 50 UI/kg/día para mantener cifras >25 UI/dl durante 7 días; monitorizar las concentraciones del factor VIII	80-120 UI/kg de concentrado de factor IX‡; luego, 50-60 UI/kg cada 12-24 horas para mantener valores de factor IX >40 UI/dl durante 5-7 días; luego, valores >30 UI/dl durante 7 días; monitorizar las concentraciones del factor IX
Hemorragia en el psoas-ilíaco	50 UI/kg de concentrado de factor VIII, seguidos de 25 UI/kg cada 12 horas hasta que esté asintomático, seguidos de 20 UI/kg a días alternos durante un total de 10-14 días**	100 UI/kg de concentrado de factor IX‡ seguidos de 50-60 UI/kg cada 12-24 horas para mantener valores de factor IX >40 UI/dl hasta que esté asintomático, seguidos de 40-50 UI/kg a días alternos durante un total de 10-14 días**
Hematuria	Reposo en cama; 1,5 × líquidos de mantenimiento; si no se controla en 1-2 días, 20 UI/kg de concentrado de factor VIII; si no se controla, prednisona (excepto en infectados por el VIH)	Reposo en cama; 1,5 × líquidos de mantenimiento; si no se controla en 1-2 días, 40 UI/kg de concentrado de factor IX‡; si no se controla, prednisona (excepto en infectados por el VIH)
Profilaxis	20-40 UI/kg de concentrado de factor VIII a días alternos para conseguir concentraciones mínimas ≥1%	30-50 UI/kg de concentrado de factor IX‡ cada 2-3 días para conseguir concentraciones mínimas ≥1%

*En la hemartrosis de cadera, se recomienda una valoración ortopédica para posible aspiración, a fin de prevenir la necrosis avascular de la cabeza del fémur.

†En la hemofilia leve o moderada debe usarse desmopresina en dosis de 0,3 µg/kg en lugar de concentrado de factor VIII; si se administran dosis repetidas, se vigilarán las concentraciones de factor VIII para identificar la taquifilaxia.

‡Las dosis expuestas corresponden a concentrado de factor IX recombinante; se puede aplicar una posología diferente para los concentrados de factor IX recombinante de acción prolongada y para el factor IX derivado del plasma.

§El tratamiento antifibrinolítico no debe administrarse hasta después de 4-6 horas de una dosis de concentrado de complejo de protrombina.

||Los productos de venta sin prescripción médica que estimulan la coagulación pueden resultar útiles.

**Repetir la valoración radiográfica antes de interrumpir el tratamiento.

UI, unidades internacionales; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Adaptada de Di Paola J, Montgomery RR, Gill JC, Flood VH: Hemophilia and von Willebrand disease. En Orkin SH, Fisher DE, Ginsberg D, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*, ed 8, Philadelphia, 2015, Saunders Elsevier, pp 1028-1054.

Para el factor VIII, el factor de corrección se basa en su volumen de distribución. Para el factor IX, el factor de corrección también se basa en su volumen de distribución y en el incremento de la concentración plasmática observado tras la infusión de factor IX recombinante.

En la tabla 503.1 se resume el tratamiento de algunos tipos de hemorragias frecuentes en los enfermos hemofílicos.

Con la disponibilidad de productos sustitutivos recombinantes, la profilaxis es el tratamiento estándar en la mayoría de los niños con hemofilia grave para evitar las hemorragias espontáneas y las deformidades articulares precoces. Además de los factores recombinantes disponibles en este momento, se están desarrollando productos para incrementar la semivida plasmática y reducir la inmunogenicidad de los factores hemostáticos. Un estudio que ha comparado la profilaxis con el tratamiento episódico agresivo ha demostrado la superioridad de la profilaxis en la prevención de la enfermedad articular debilitante. Cuando se desarrollan articulaciones «diana», suele iniciarse una profilaxis «secundaria».

En la hemofilia leve por factor VIII, el factor que produce el paciente puede liberarse administrando **acetato de desmopresina**. Cuando la deficiencia de factor VIII es moderada o intensa, las cifras almacenadas de este factor en el organismo son insuficientes y el tratamiento con desmopresina es ineficaz. La forma concentrada intranasal de acetato de desmopresina, diferente a la dosis de sustitución hipofisaria o para la enuresis, puede usarse también para tratar a los pacientes con hemofilia A leve. La posología es de 150 µg (1 inhalación) en los niños con peso <50 kg y de 300 µg (2 inhalaciones) en los niños mayores y adultos jóvenes con peso >50 kg. En la mayoría de los centros se hace una prueba con desmopresina para determinar la concentración de factor VIII conseguida tras la administración. La desmopresina

no es eficaz en la hemofilia por déficit de factor IX, aunque es un tratamiento eficaz y relativamente económico para la deficiencia leve de factor VIII.

Se están realizando ensayos preliminares de terapia génica en la deficiencia de factor IX con algunos resultados iniciales alentadores. La hemorragia de mucosas puede requerir el uso adicional de un antifibrinolítico, como ácido aminoacoproico o ácido tranexámico.

El anticuerpo monoclonal humanizado biespecífico **emicizumab** puede establecer un puente entre el factor IX activado y el factor X, recuperando así la actividad del factor VIII activado funcional en los pacientes con hemofilia (con o sin inhibidores del factor VIII). Las inyecciones subcutáneas de emicizumab profilácticas una vez a la semana pueden reducir la incidencia de hemorragia en pacientes con o sin inhibidores del factor VIII.

PROFILAXIS

En la actualidad, muchos pacientes siguen un programa de profilaxis durante toda su vida, con el fin de evitar las hemorragias articulares espontáneas. La **National Hemophelia Foundation** recomienda la profilaxis como el tratamiento óptimo para los niños con hemofilia grave. En general, estos programas se inician cuando se produce la primera o la segunda hemorragia articular. En los niños pequeños suele ser necesario instalar un catéter central para garantizar el acceso venoso. Estos programas son caros, pero resultan muy efectivos, pues evitan o limitan en gran medida la magnitud de la patología articular; sin embargo, entre las complicaciones se incluye la infección de la vía central y la trombosis. El tratamiento suele administrarse cada 2-3 días para mantener una concentración plasmática detectable del factor de coagulación (1-2%) en el análisis inmediatamente anterior a la administración siguiente (concentración mínima). Se dispone de nuevas

formulaciones de acción prolongada del factor IX que prolongan la administración a una vez cada semana o cada 2 semanas. El mantenimiento de la profilaxis en la vida adulta todavía no ha sido estudiado adecuadamente. Si el paciente desarrolla una artropatía moderada, la prevención de nuevas hemorragias requerirá mayores niveles plasmáticos de factores de la coagulación. En los niños mayores que no siguen una profilaxis primaria, la profilaxis secundaria se iniciará con frecuencia si desarrollan una articulación diana.

TRATAMIENTO DE APOYO

Aunque resulta fácil decir a los padres que eviten que sus hijos sufran traumatismos, en la práctica este consejo suele ser poco práctico en niños y adolescentes activos. Los niños que empiezan a caminar son activos, curiosos por todo y se lesionan fácilmente. Las medidas efectivas consisten en los consejos preventivos respecto al uso de asientos para el coche, cinturones de seguridad o cascos de bicicleta, así como sobre evitar conductas de alto riesgo. Se debe aconsejar a los niños más mayores que eviten los deportes de contacto violentos, aunque esto suponga un reto. Los niños con hemofilia grave a menudo sufren hemorragias en ausencia de traumatismos conocidos. La intervención psicosocial precoz ayuda a la familia a alcanzar un equilibrio entre la protección y la permisividad excesivas. Los pacientes hemofílicos no deben tomar ácido acetilsalicílico ni otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que alteren la función de las plaquetas. Aunque los productos recombinantes evitan la exposición a enfermedades transmitidas por las transfusiones, es necesario vacunar a los niños con trastornos hemorrágicos contra el virus de la hepatitis B. De forma periódica hay que hacer pruebas de función hepática y de detección selectiva de hepatitis B, C y VIH a los pacientes que reciben productos derivados del plasma.

COMPLICACIONES CRÓNICAS

Las complicaciones a largo plazo de la hemofilia A y B son la artropatía crónica, el desarrollo de un inhibidor del factor VIII o del factor IX, y el riesgo de enfermedades infecciosas transmitidas por las transfusiones. Aunque el tratamiento agresivo o profiláctico reduce el problema de las artropatías crónicas, no lo elimina por completo.

Desde el punto de vista histórico, la **artropatía crónica** ha sido la discapacidad más importante provocada a largo plazo por la hemofilia. La historia natural de la hemofilia no tratada consiste en hemorragias recidivantes cíclicas en determinadas articulaciones, así como hemorragias en la misma articulación («articulación diana»). En los niños pequeños, la articulación se distiende con facilidad y puede ser ocupada por una gran cantidad de sangre hasta que se produce el taponamiento o se instaura un tratamiento. Tras la hemorragia, los leucocitos liberan enzimas proteolíticas hacia el espacio articular, donde el hierro del hemo induce la proliferación de los macrófagos, lo que conduce a la inflamación de la membrana sinovial, que aumenta de espesor y desarrolla proyecciones en forma de helecho hacia la articulación, donde pueden resultar aplastadas y constituir el origen de nuevas hemorragias. La superficie cartilaginosa se erosiona y el hueso subyacente puede quedar expuesto, lo que facilita la anquilosis. En los pacientes de mayor edad con artropatía avanzada, la hemorragia en la articulación diana, con una membrana sinovial engrosada, produce un dolor importante ya que la articulación posee poco espacio para albergar la sangre. Cuando se observa el desarrollo de una articulación diana, suele instaurarse una profilaxis a corto o largo plazo para evitar la progresión de la artropatía y reducir la inflamación.

Formación de inhibidores

La administración del factor de la coagulación deficitario puede iniciar una respuesta inmunitaria en los pacientes con deficiencia tanto de factor VIII como de factor IX. Los inhibidores son anticuerpos dirigidos contra estos factores que bloquean su actividad coagulante. El primer signo de la existencia de un inhibidor suele ser la falta de respuesta de un episodio hemorrágico al tratamiento sustitutivo adecuado. Con menos frecuencia, los inhibidores se detectan durante los estudios analíticos sistemáticos de seguimiento para identificarlos. Estos inhibidores aparecen en alrededor del 25-35% de los pacientes con hemofilia A y en tan solo el 2-3% de los enfermos con hemofilia B, muchos de los cuales fabrican una proteína disfuncional inactiva que les hace menos sensibles a la respuesta inmunitaria. El factor IX altamente purificado o el factor IX recombinante parece incrementar la frecuencia de aparición de inhibidores y algunos inhibidores antifactor IX inducen anafilaxia. Muchos pacientes que desarrollan un inhibidor lo perderán tras recibir infusiones regulares continuadas. Sin embargo, otros presentan títulos más altos de anticuerpos con las infusiones repetidas y esto puede obligar a instaurar un programa de **desensibilización** (inducción de tolerancia inmune), en el que se administran dosis elevadas de factor VIII para la hemofilia A o de factor IX para la hemofilia B en un intento de saturar los anticuerpos y permitir que el organismo desarrolle tolerancia. Los programas para inducir

la tolerancia inmunitaria al factor IX han provocado un síndrome nefrótico en algunos pacientes. Se ha utilizado el rituximab, los corticoides y otros inmunodepresores como tratamientos alternativos en aquellos pacientes con títulos elevados de inhibidores en los que han fracasado los programas de tolerancia inmunitaria. Cuando la desensibilización fracasa, los episodios de hemorragia se tratan con factor VIIa recombinante, o concentrados de complejo de protrombina activada (evitar la actividad del inhibidor del factor VIII). En muchos casos, estos productos evitan la acción del inhibidor, pero pueden incrementar el riesgo de trombosis. El emicizumab puede ser otro método para los pacientes que tienen inhibidores. Algunos pacientes con títulos bajos de inhibidor pueden recibir dosis altas de factor VIII como tratamiento de un episodio hemorrágico. Los pacientes con inhibidores han de ser remitidos a un centro con amplia experiencia en el tratamiento de estos enfermos y que disponga de un programa de hemofilia completo. Algunos datos sugieren que el riesgo de desarrollar inhibidores puede ser mayor cuando se utilizan factores recombinantes que con factores derivados de plasma, aunque hacen falta más estudios.

En el pasado, los tratamientos con productos derivados del plasma transmitieron las hepatitis B y C, así como la infección por el VIH a un gran número de pacientes con hemofilia. En la era de los productos recombinantes, el riesgo de adquirir dichas infecciones es mínimo, pero los pacientes deben recibir la inmunización adecuada contra la hepatitis B. En los pacientes que reciben productos sanguíneos se deben realizar pruebas para descartar infecciones relacionadas con la transfusión. Algunos estudios también han identificado la transmisión de una variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob a los pacientes receptores de productos derivados del plasma y estos datos pueden suscitar la práctica de estudios en los pacientes con hemofilia para descartar la transmisión de priones a través de los concentrados de factores derivados del plasma.

ASISTENCIA INTEGRAL

Lo mejor es tratar a los pacientes hemofílicos en centros asistenciales especializados en la hemofilia. Dichos centros se dedican a la educación de los pacientes y sus familias, a la prevención y el tratamiento de las complicaciones de la enfermedad, incluidas las artropatías crónicas y el desarrollo de inhibidores, y al tratamiento de las infecciones (p. ej., hepatitis B y C, VIH). En estos centros trabajan equipos integrados, entre otros, por médicos, enfermeras, ortopedas, fisioterapeutas y psicólogos. La educación sigue siendo fundamental en el cuidado de los pacientes hemofílicos, ya que los pacientes que reciben tratamiento profiláctico pueden tener menos «experiencia» a la hora de reconocer episodios hemorrágicos que los pacientes de épocas anteriores.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

503.2 Deficiencia de factor XI (hemofilia C)

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

La deficiencia de factor XI es una enfermedad autosómica en la que se producen síntomas hemorrágicos leves o moderados. Es frecuente en judíos asquenazies, pero se ha descrito también en muchos otros grupos étnicos. En Israel, de 1 a 3 por cada 1.000 habitantes son homocigotos para esta deficiencia.

La tendencia a la hemorragia no es tan intensa como en las deficiencias de factores VIII o IX. La hemorragia asociada a la deficiencia de factor XI no es proporcional a la cantidad de factor existente en la sangre. Algunos pacientes con deficiencias graves no desarrollan síntomas o estos son mínimos en caso de intervención quirúrgica mayor. Puesto que el factor XI aumenta la generación de trombina y lleva a la activación del *inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina*, la hemorragia quirúrgica es más importante en las zonas de mayor actividad fibrinolítica, como la cavidad bucal. Salvo que el paciente haya sido operado antes y no haya sangrado, y dependiendo de la naturaleza de la intervención prevista, debe considerarse la conveniencia de un tratamiento sustitutivo preoperatorio. En Estados Unidos no existe ningún concentrado de factor XI aprobado, por lo que es necesario usar plasma fresco congelado (PFC).

Las hemorragias durante las intervenciones menores pueden controlarse con presión local. Los pacientes con extracciones dentales han de seguirse de cerca y pueden beneficiarse del tratamiento con un inhibidor de la fibrinólisis, como el ácido aminoacoproico o el ácido tranexámico, tratando con plasma solo en caso de hemorragia. En los pacientes con déficit homocigoto de factor XI, el TTP suele ser más largo que en los enfermos con déficits homocigotos de factor VIII o IX. La paradoja de un TTP más largo en combinación con menos síntomas resulta sorprendente, pero se debe al hecho de que el factor VIIa puede activar el factor IX *in vivo*. La deficiencia de factor XI se confirma mediante análisis específico. La infusión

de plasma con 1 UI/kg suele incrementar la concentración plasmática en el 2%, por lo que la administración de 10-15 ml de plasma/kg hace que el valor plasmático se eleve al 20-30%, cifra que suele bastar para controlar las hemorragias moderadas. Cuando se desea obtener concentraciones más elevadas de factor XI, suelen ser necesarias las infusions frecuentes. Como la semivida de este factor es ≥48 horas, en general no es difícil mantener concentraciones adecuadas.

Las hemorragias articulares crónicas rara vez constituyen un problema en los pacientes con déficit de factor XI y, en la mayoría de los casos, la deficiencia solo preocupa cuando se prevé una intervención quirúrgica importante o cuando existe un segundo defecto hemostático subyacente (p. ej., una enfermedad de von Willebrand).

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

503.3 Deficiencias de factores de contacto (enfermedades no hemorrágicas)

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Las deficiencias de los «factores de contacto» (el factor XII, la precalcireína y el cininógeno de alto peso molecular) prolongan el TTP, pero no producen hemorragias clínicas. Puesto que todos estos factores de contacto actúan en el paso de iniciación de la vía intrínseca de la coagulación por el reactivo empleado para determinar el TTP, este parámetro se prolonga mucho cuando faltan. Se produce la situación paradójica de un TTP extraordinariamente largo, pero sin signos de hemorragia clínica. Es importante que las personas que presenten estos hallazgos conozcan bien el significado de su deficiencia, pues no necesitan tratamiento alguno, ni siquiera ante una intervención quirúrgica importante.

503.4 Deficiencia de factor VII

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

El déficit de factor VII es una rara enfermedad autosómica que cursa con hemorragias que, por lo general, solo se detecta en homocigotos. La gravedad de las hemorragias puede ser de leve a grave, con hemartrosis, hemorragia intracranial espontánea y hemorragias mucocutáneas, en especial epistaxis (hemorragia nasal) y menorragias. En los pacientes con esta deficiencia, el TP está muy prolongado, pero el TTP es normal. Los análisis de factor VII revelan una reducción importante de este. Puesto que la semivida plasmática del factor VII es de 2-4 horas, el tratamiento con PFC es difícil y a menudo se complica con una sobrecarga de líquidos. Un concentrado comercial de factor VIIa recombinante es eficaz para tratar a algunos pacientes con déficit de factor VII.

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

503.5 Deficiencia de factor X

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

La deficiencia de factor X es una rara enfermedad autosómica (incidencia estimada 1/1.000.000) cuya gravedad es variable. Las formas leves se manifiestan con hemorragias mucocutáneas y postraumáticas, mientras que las deficiencias graves cursan con hemartrosis espontáneas y hemorragias intracraneales. Se debe a la deficiencia cuantitativa o a la alteración funcional de la molécula del factor X. La disminución de la concentración de este factor provoca prolongación tanto del TP como del TTP. En los pacientes con déficit hereditario del factor X, es posible incrementar la concentración del factor con PFC o concentrado de complejo de protrombina. La semivida del factor X es de alrededor de 30 horas y su volumen de distribución es similar al del factor IX. Por tanto, 1 unidad/kg aumentará la concentración plasmática de factor X en el 1%.

Aunque es un problema raro en pediatría, la **amiloidosis sistémica** puede asociarse a un déficit del factor X debido a la adsorción de este factor por la proteína del amiloide. En esta circunstancia, las transfusiones no suelen tener éxito porque el factor X se elimina con gran rapidez.

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

503.6 Deficiencia de protrombina (factor II)

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

La deficiencia de protrombina se debe a una reducción importante de la concentración de protrombina (hipoprotrombinemia) o a una protrombina funcionalmente anormal (disprotrombinemia). En los pacientes homocigotos, las pruebas analíticas demuestran prolongación del TP y del TTP. El análisis del factor II o protrombina revela un notable descenso de su concentración. Las hemorragias mucocutáneas en los lactantes y las hemorragias postraumáticas en etapas posteriores son hallazgos frecuentes. El tratamiento consiste en la administración de PFC o, más raramente, concentrados de complejo de protrombina. En la deficiencia de protrombina, el PFC es útil ya que la semivida de la protrombina es de 3,5 días. La administración de 1 UI/kg de protrombina produce un aumento del 1% en la actividad plasmática. Se puede observar deficiencia adquirida del factor II con un porcentaje bajo de anticoagulantes lúpicos y habitualmente se asocia a una hemorragia grave.

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

503.7 Deficiencia de factor V

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

La deficiencia de factor V es una enfermedad hemorrágica autosómica recesiva de carácter leve o moderado a la que se ha denominado **parahemofilia**. Las hemartrosis son raras y los síntomas más frecuentes son las hemorragias mucocutáneas y los hematomas. La menorragia intensa es un síntoma frecuente en la mujer. El estudio analítico muestra una prolongación del TP y del TTP. Los análisis específicos del factor V revelan concentraciones bajas. El único producto terapéutico disponible que contiene factor V es el PFC, pero el factor V desaparece rápidamente. El tratamiento de los déficits graves de factor V se hace mediante la administración intravenosa de 10 ml/kg de PFC cada 12 horas. La transfusión de plaquetas es otra opción porque las plaquetas contienen factor V, lo que tal vez explique la ausencia de hemorragias en muchos pacientes con deficiencia de factor V. Rara vez un paciente sin antecedentes familiares de hemorragia puede presentar un anticuerpo adquirido contra el factor V.

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

503.8 Deficiencia combinada de los factores V y VIII

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

La deficiencia combinada de los factores V y VIII se debe a la ausencia de una vía de transporte intracelular responsable del transporte de los factores V y VIII desde el retículo endoplasmático hasta el aparato de Golgi, vía en la que participan LMAN1 y MCFD2. Esto explica la deficiencia paradójica de dos factores, uno codificado por genes del cromosoma I y el otro, por genes del cromosoma X. Los síntomas hemorrágicos a menudo son más leves que los de la hemofilia A y el tratamiento consiste en la administración de PFC para sustituir los factores V y VIII.

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

503.9 Deficiencia de fibrinógeno (factor I)

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

La **afrinogenemia congénita** es una rara enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la ausencia de fibrinógeno. Estos pacientes con afibrinogenemia no sangran con tanta frecuencia como los hemofílicos y rara vez desarrollan hemartrosis. La enfermedad puede manifestarse en el periodo neonatal con hemorragias gastrointestinales o hematomas tras el parto vaginal. Además de una importante prolongación del TTP y del TP, también se alarga el tiempo de trombina. En ausencia de coagulopatía de consumo, los niveles de fibrinógeno en sangre casi no valorables confirman el diagnóstico. Junto a la deficiencia cuantitativa de fibrinógeno se han descrito varios tipos de fibrinógenos no funcionales (**disfibrinogenemia**). En raras ocasiones, los

pacientes con disfibrinogenemia presentan trombosis. Se comercializa un concentrado de fibrinógeno humano para el tratamiento de los episodios hemorrágicos en pacientes afibrinogenémicos. Puesto que la semivida del fibrinógeno es de 2-4 días, el tratamiento con PFC o crioprecipitado también resulta eficaz. La concentración hemostática de fibrinógeno es >60 mg/dl. Cada bolsa de crioprecipitado contiene 100-150 mg del compuesto. Algunas de las pruebas clínicas para el fibrinógeno son inhibidas por las altas dosis de heparina, por lo que, cuando se encuentra un tiempo de trombina muy prolongado asociado a una concentración baja de fibrinógeno, debe investigarse el tiempo de reptilasa. La prolongación de este último confirma la caída de las concentraciones de fibrinógeno funcional en ausencia de heparina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

503.10 Deficiencia de factor XIII (déficit de factor estabilizador de la fibrina o transglutaminasa)

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Puesto que el factor XIII es el responsable de los enlaces cruzados de la fibrina para estabilizar el coágulo de fibrina, los síntomas de hemorragia tardía se deben a la inestabilidad del coágulo. Lo habitual es que estos pacientes sufran un traumatismo un día y desarrollen una equimosis o un hematoma al día siguiente. Los síntomas clínicos consisten en equimosis leves, separación del muñón del cordón umbilical después de 4 semanas en los recién nacidos, mala cicatrización de las heridas y, en la mujer, abortos espontáneos de repetición. Se han descrito casos raros de familias con deficiencia de factor XIII con hemartrosis y hemorragia intracraneal. Los resultados de las pruebas habituales de hemostasia son normales en los pacientes con déficit del factor XIII y las pruebas selectivas para el diagnóstico del déficit de factor XIII se basan en la observación de una mayor solubilidad del coágulo debido a la falta de enlaces cruzados. El coágulo normal es insoluble en presencia de urea 5M, mientras que el de los pacientes con déficit de factor XIII se disuelve. Otros análisis más específicos son de tipo inmunológico. La semivida del factor XIII es de 5-7 días y su concentración hemostática es del 2-3% de actividad. Existe un concentrado liofilizado tratado con calor de factor XIII coagulante disponible para tratar los episodios hemorrágicos o para su profilaxis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

503.11 Déficit de antiplasmina o del inhibidor del activador del plasminógeno

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

La deficiencia de la antiplasmina o del inhibidor del activador del plasminógeno, que son proteínas antifibrinolíticas, se traduce en un aumento de la producción de plasmina y lisis prematura de los coágulos de fibrina. Los pacientes afectados tienen un trastorno hemorrágico leve caracterizado por hemorragias mucocutáneas, pero las hemorragias articulares son raras. Como los resultados de las pruebas habituales de coagulación son normales, el estudio de un paciente con antecedentes hemorrágicos positivos debe incluir el *tiempo de lisis del coágulo de euglobulinas* (cuando sea posible), que mide la actividad fibrinolítica y que se acorta en estas deficiencias. Existen análisis específicos de α_2 -antiplasmina e inhibidor del activador del plasminógeno. Los episodios hemorrágicos se tratan con PFC; las hemorragias de la cavidad bucal pueden responder al tratamiento antifibrinolítico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 504

Enfermedad de von Willebrand

Veronica H. Flood y J. Paul Scott

La enfermedad de von Willebrand (EvW) es el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente, con una prevalencia estimada que oscila entre 1:100 y 1:10.000 según los criterios empleados para el diagnóstico. Los pacientes con EvW debutan típicamente con una hemorragia mucosa. Para establecer el diagnóstico de EvW, es preciso tener antecedentes familiares de esta enfermedad o de síntomas hemorrágicos y pruebas analíticas de confirmación.

FISIOPATOLOGÍA

La EvW se debe a un defecto o la deficiencia del **factor von Willebrand (FvW)**, que realiza varias funciones en la coagulación. En primer lugar sirve para anclar las plaquetas al subendotelio lesionado a través de unos sitios de unión para las plaquetas y el colágeno. En segundo lugar sirve como proteína transportadora del **factor VIII (FVIII)**, al que protege de la degradación en el plasma. El FvW se almacena en las células endoteliales y en los cuerpos de Weibel-Palade de las plaquetas y circula en forma de una glucoproteína multimérica de gran tamaño. El estrés por cizallamiento produce un cambio de forma en el FvW que facilita su capacidad de unirse a las plaquetas a través de un lugar de unión en la **glucoproteína Ib plaquetaria (GPIb)**. Esto permite al FvW reclutar a las plaquetas hacia el foco de formación del coágulo, una función dependiente de las formas multiméricas de alto peso molecular (APM) del FvW.

La EvW se presenta generalmente con hemorragias mucosas, al igual que otros defectos plaquetarios. Es frecuente encontrar **epistaxis, hematomas que aparecen con facilidad y menorragia** en las mujeres. Sin embargo, los síntomas son variables y no siempre se correlacionan bien con las concentraciones del FvW. Las hemorragias quirúrgicas, sobre todo durante una extracción dental o una amigdaloadenoidectomía, son otra forma de presentación frecuente. La EvW de tipo 3 grave puede debutar con hemorragias articulares. La mayor parte de los pacientes refiere antecedentes familiares de sangrado. Es más probable que se diagnostique la EvW en las mujeres porque presentan síntomas como la menorragia, pero la frecuencia de la enfermedad es igual en ambos性. No obstante, el diagnóstico sintomático puede ser difícil, dado que en la infancia no es raro que se presenten hematomas menores o epistaxis. Los hematomas sin causa conocida en lactantes y niños pequeños suelen ser consecuencia con más frecuencia de traumatismos no accidentales que de un trastorno hemorrágico de base.

CLASIFICACIÓN

La EvW puede deberse a defectos cuantitativos o cualitativos en el FvW. Los defectos cuantitativos de leves a moderados se clasifican como EvW de tipo 1, mientras que los graves, en los que no se detecta nada de proteína, se clasifican como EvW de tipo 3. Los defectos cualitativos se clasifican de forma conjunta como EvW de tipo 2.

La **EvW de tipo 1** es, con diferencia, la variante más frecuente y es responsable del 60-80% de todos los casos de EvW. Los síntomas típicos incluyen hemorragias mucosas, como epistaxis y menorragia, además de aparición fácil de hematomas y posibles hemorragias quirúrgicas. Las recomendaciones del National Heart, Lung and Blood Institute de los National Institutes of Health establecen una concentración de FvW medida con la prueba del antígeno FvW (**FvW:Ag**) inferior a 30 UI/dl para diagnosticar la EvW. Los pacientes con **FvW:Ag <20-30 UI/dl** tienen más probabilidades de tener un defecto genético del FvW. Los pacientes con valores entre 30 y 50 UI/dl se describen como «**FvW bajo**». No se ha definido todavía si este grupo se corresponde con una verdadera EvW. Puesto que algunos pacientes con concentraciones dentro de este rango sufren hemorragias, muchos médicos optan por tratarlos, sobre todo antes de intervenciones quirúrgicas, como la amigdalectomía.

Los pacientes con EvW de tipo 1 pueden tener una concentración baja de FvW como consecuencia del aumento de eliminación del FvW o **EvW de tipo 1C**. Es importante diagnosticar este tipo de la enfermedad porque el tratamiento con desmopresina de estos casos posiblemente será ineficaz y es preciso administrarles productos que contengan FvW.

Las concentraciones del FvW pueden estar condicionadas por factores externos. Desde hace tiempo se sabe que el tipo de sangre influye en el FvW,

Tabla 504.1 Pruebas de laboratorio en la enfermedad de von Willebrand (EvW)

PRUEBA	ABREVIATURA	OBJETIVO
Antígeno del FvW	FvW:Ag	Mide la cantidad total de proteína de FvW presente
Actividad del FvW	FvW:RCO*	Valora la interacción entre el FvW y las plaquetas mediada por la ristocetina
Cociente actividad/antígeno FvW	FvW:RCO/FvW:Ag	Una reducción del cociente (<0,7) se encuentra en la EvW de los tipos 2A, 2B y 2M
Actividad del factor VIII	FVIII	Mide el FVIII circulante, que puede ser muy bajo en la EvW de los tipos 2N y 3
Distribución de los multímeros	Multímeros del FvW	Permite visualizar los multímeros de la EvW, empleados para identificar los multímeros de alto peso molecular, que faltarán en la EvW de los tipos 2A y 2B

*En algunos laboratorios se dispone de un análisis de unión a GPIb, que mide FvW:GPIbM. FvW, factor de von Willebrand.

de forma que los pacientes con grupo sanguíneo O tienen concentraciones menores. El estrés, el ejercicio y el embarazo aumentan las concentraciones del FvW, de forma que identificar una concentración aislada de FvW dentro de la normalidad no descarta la existencia de una EvW. Algunos trastornos, como el **hipotiroidismo** (v. cap. 581), y fármacos, como el ácido valproico, pueden reducir las concentraciones del FvW en los pacientes afectados. Puede ser necesario repetir las pruebas para descartar o confirmar el diagnóstico de EvW.

La **EvW de tipo 3** es la más grave y debutá con síntomas parecidos a una **hemofilia leve**. En este cuadro se produce la ausencia completa del FvW. La frecuencia aproximada de esta variante de la EvW es 1 de cada 1.000.000 de personas. Además de hemorragias mucosas, los pacientes pueden presentar hemorragias articulares o del sistema nervioso central. Algunos médicos eligen tratar a los pacientes con profilaxis o profilaxis modificada tras una lesión, dado que estos pacientes tienen, por lo general, una concentración de FVIII muy baja (<10 UI/dl). Puesto que la EvW de tipo 3 se debe a la ausencia del FvW, es preciso tratarla con concentrados que aporten este factor.

La **EvW de tipo 2A** se caracteriza por un defecto en la multimerización del FvW y una reducción de la actividad del FvW en la unión plaquetaria. Es la más frecuente de las variantes de tipo 2 de la enfermedad y representa, aproximadamente, el 10% de todos los casos de EvW. La EvW 2A se produce como consecuencia de mutaciones que afectan al ensamblaje y el procesamiento de los multímeros o que aumentan la proteólisis del FvW secretado. Algunas mutaciones afectan tanto a la secreción como a la eliminación del FvW. Independientemente del mecanismo, todos los pacientes con una EvW de tipo 2A carecen de multímeros de APM, por lo que presentan una actividad del FvW reducida con la consiguiente hemorragia. Los síntomas son generalmente más graves que los encontrados en la EvW de tipo 1. La desmopresina puede resultar eficaz para el tratamiento de los sangrados menores, pero, cuando se produce una agresión quirúrgica importante o aparece una hemorragia mayor, en general es preciso administrar un concentrado que contenga el FvW.

La **EvW de tipo 2B** se debe a mutaciones con ganancia de función que aumentan la capacidad de unirse a las plaquetas del FvW. Esto condiciona un aumento de la eliminación del FvW y de las plaquetas de la circulación y condiciona la pérdida de los multímeros de APM y una reducción de la actividad del FvW, al igual que se describe en la EvW de tipo 2A. Por tanto, para diagnosticar una EvW de tipo 2B, es preciso realizar pruebas especiales, bien la medida directa del aumento de la unión plaquetaria o el aumento de la respuesta a una dosis baja de ristocetina en las pruebas de agregación plaquetaria. No siempre aparece trombocitopenia y puede ser más llamativa en situaciones de estrés, como la cirugía o el embarazo. La desmopresina está relativamente contraindicada en la EvW de tipo 2B, dado que puede acelerar la unión entre el FvW y las plaquetas y su eliminación.

Se produce una **seudoo-EvW de tipo plaquetario** cuando una mutación en la GPIb plaquetaria produce la unión espontánea al FvW y también cursa con una reducción de la actividad del FvW, pérdida de los multímeros de APM y trombocitopenia, al igual que la EvW de tipo 2B. Se necesitan pruebas específicas para diferenciar estos dos trastornos. Dado que el defecto afecta a las plaquetas, en general el tratamiento exige transfusiones de estas.

En la **EvW de tipo 2M** se incluyen pacientes con menor actividad del FvW, pero que tienen una distribución de los multímeros normal (o casi normal). En general, este cuadro se debe a un defecto en la capacidad del FvW de unirse a la GPIb plaquetaria, pero en esta categoría se incluyen también pacientes con defectos en las interacciones entre el FvW y el colágeno. Algunas hemorragias menores de la EvW de tipo 2M pueden responder a la desmopresina, pero, puesto que el defecto asociado a esta variante de la enfermedad es de tipo funcional, en general se necesita tratamiento con concentrados del FvW.

La **EvW de tipo 2N** se caracteriza por un defecto en la capacidad del FvW de ligarse al FVIII. Algunos pacientes con este tipo de enfermedad pueden diagnosticarse por error de hemofilia leve, por lo que es preciso un elevado índice de sospecha de este diagnóstico en los pacientes con un FVIII bajo y que no tienen antecedentes familiares de deficiencia de FVIII.

PRUEBAS DE LABORATORIO

No existen pruebas de cribado de la EvW fiables. Los pacientes con una hemorragia significativa pueden presentar anemia y algunos pacientes con una EvW de tipo 2B o una seudo-EvW de tipo plaquetario pueden presentar una trombocitopenia. El tiempo de tromboplastina parcial puede estar prolongado cuando el FVIII está bajo, pero puede ser normal, sobre todo en la EvW de tipo 1 leve, lo que impide usar el TTP como prueba de cribado. Los análisis de función plaquetaria se han considerado la prueba de cribado de la EvW, pero una sensibilidad y especificidad inferiores a las óptimas dificultan la interpretación de los resultados. Los tiempos de hemorragia son también poco fiables para diagnosticar la EvW.

Por desgracia, no existe ninguna prueba aislada que permita diagnosticar con fiabilidad la EvW. Esto obliga, en general, a emplear un grupo de pruebas (tabla 504.1), que incluyen el FvW:Ag, que mide la cantidad total de proteína de FvW presente, y la prueba de la actividad del FvW, típicamente con la prueba de actividad del *cofactor de ristocetina* (**FvW:RCO**), que mide la cantidad de FvW funcioneante. La actividad del FVIII también se suele incluir dentro de este estudio. Otra prueba mide la unión del FvW a la glucoproteína plaquetaria GPIb sin ristocetina (**FvW:GPIbM**), pero no está disponible en todos los centros. La unión al colágeno mide otra función del FvW. La distribución de multímeros permite evaluar los multímeros de APM. La tabla 504.2 resume todos los hallazgos de laboratorio esperados en cada tipo de EvW y la figura 504.1 realiza un análisis más detallado.

Pueden emplearse pruebas especializadas adicionales para ayudar a establecer el diagnóstico correcto. Las pruebas específicas de la EvW de los tipos 1C (defectos de eliminación), 2B y 2N permiten confirmar estos diagnósticos. En general, no se realiza diagnóstico genético, en parte porque el tamaño del gen del FvW es grande y porque existen múltiples variaciones de la secuencia benigna. Las delecciones amplias del gen son responsables de algunos casos de EvW y no se detectan en la secuenciación habitual del ADN. Sin embargo, cada vez se emplean más los diagnósticos genéticos, sobre todo en la EvW de los tipos 2A, 2B, 2M y 2N.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la EvW depende del tipo de enfermedad y de la razón para tratarla (tabla 504.3). En general, la EvW de tipo 1 puede tratarse con **desmopresina**, que aumenta la concentración de FvW circulante por liberación desde los depósitos. Las excepciones son los infrecuentes pacientes de tipo 1 que no responden a la desmopresina y los que tienen una EvW de tipo 1C que muestran un aumento de las concentraciones de FvW, pero cuya rápida eliminación del FvW circulante endógeno condiciona una rápida recuperación de las concentraciones basales. En el tratamiento de la EvW de los tipos 2 y 3 se necesitan **concentrados que contengan el FvW**, al igual que en el tratamiento de la hemofilia. Las dosis dependen del tipo de EvW y las razones para tratarla. Se recomienda monitorizar bien las concentraciones de FvW y FVIII para ajustar el tratamiento a las cirugías y los traumatismos graves. En todos los tipos de EvW se debería valorar el tratamiento complementario, como el uso de antifibrinolíticos en cirugía oral o el tratamiento hormonal de la menorragia, si es posible.

Se deberían valorar también estrategias de tratamiento alternativo, sobre todo cuando los síntomas son difíciles o la EvW grave. El tratamiento hormonal de las pacientes con menorragia, aunque no es específico de la EvW, puede ser muy útil para controlar los síntomas y aumentar la calidad de vida.

Tabla 504.2 Clasificación de la enfermedad de von Willebrand

	TIPO 1	TIPO 3	TIPO 2A	TIPO 2B*	TIPO 2M	TIPO 2N
FvW:Ag	↓	Ausente	↓	↓	↓	Normal o ↓
FvW:RCo	↓	Ausente	↓↓	↓↓	↓↓	Normal o ↓
FVIII	Normal	↓↓	Normal o ↓	Normal o ↓	Normal o ↓	↓↓
Distribución multímeros	Normal	Ausente	Pérdida de MAPM	Pérdida de MAPM	Normal	Normal

*El recuento plaquetario suele estar reducido también en la EvW de tipo 2B.

FVIII, factor VIII; FvW:Ag, antígeno del factor de von Willebrand; FvW:RCo, actividad del cofactor de ristocetina del FvW; MAPM, multímeros de alto peso molecular.

Tabla 504.3 Tratamiento de la enfermedad de von Willebrand

TRATAMIENTO	TIPOS DE EVW	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIFICACIÓN
Desmopresina*	EvW de tipo 1 Algunas EvW de tipo 2 (usar con cuidado)	i.v. o i.n.	0,3 µg/kg i.v. [†] 1 espray i.n. (<50 kg) 2 inhalaciones i.n. (>50 kg)
Concentrados de factor de von Willebrand (FvW) [‡]	EvW de tipo 3 EvW de tipo 2 EvW de tipo 1 grave (o defectos de eliminación de tipo 1)	i.v.	40-60 unidades de actividad del cofactor de ristocetina/kg (ajustar la dosis en función de la concentración basal del FvW y la concentración máxima deseada del FvW) Si se utiliza FvW recombinante, puede tenerse que administrar FVIII recombinante adicional como tratamiento urgente
Antifibrinolíticos	Hemorragias mucosas, todos los tipos de EvW	v.o. o i.v.	Ácido aminocaproico: 100 mg/kg v.o. dosis de carga seguida de 50 mg/kg cada 6 horas [§] Ácido tranexámico: 1.300 mg v.o. 3 veces al día durante 5 días

*Tratamiento recomendado con el espray nasal de la marca Stimate, dado que está concentrado para administrar 150 µg por espray. Otras formas están mucho más diluidas y no consiguen la disminución deseada en el FvW.

[†]La dosis máxima recomendada es 20-30 µg/día.

[‡]En este momento, tanto Humate-P como Wilate están aprobados para el tratamiento de la EvW. Vonvendi es un FvW recombinante que también está autorizado para el tratamiento de la EvW, pero no contiene FVIII.

[§]La dosis máxima recomendada es 24 g/día.

i.n., intranasal; i.v., intravenoso; v.o., administración oral.

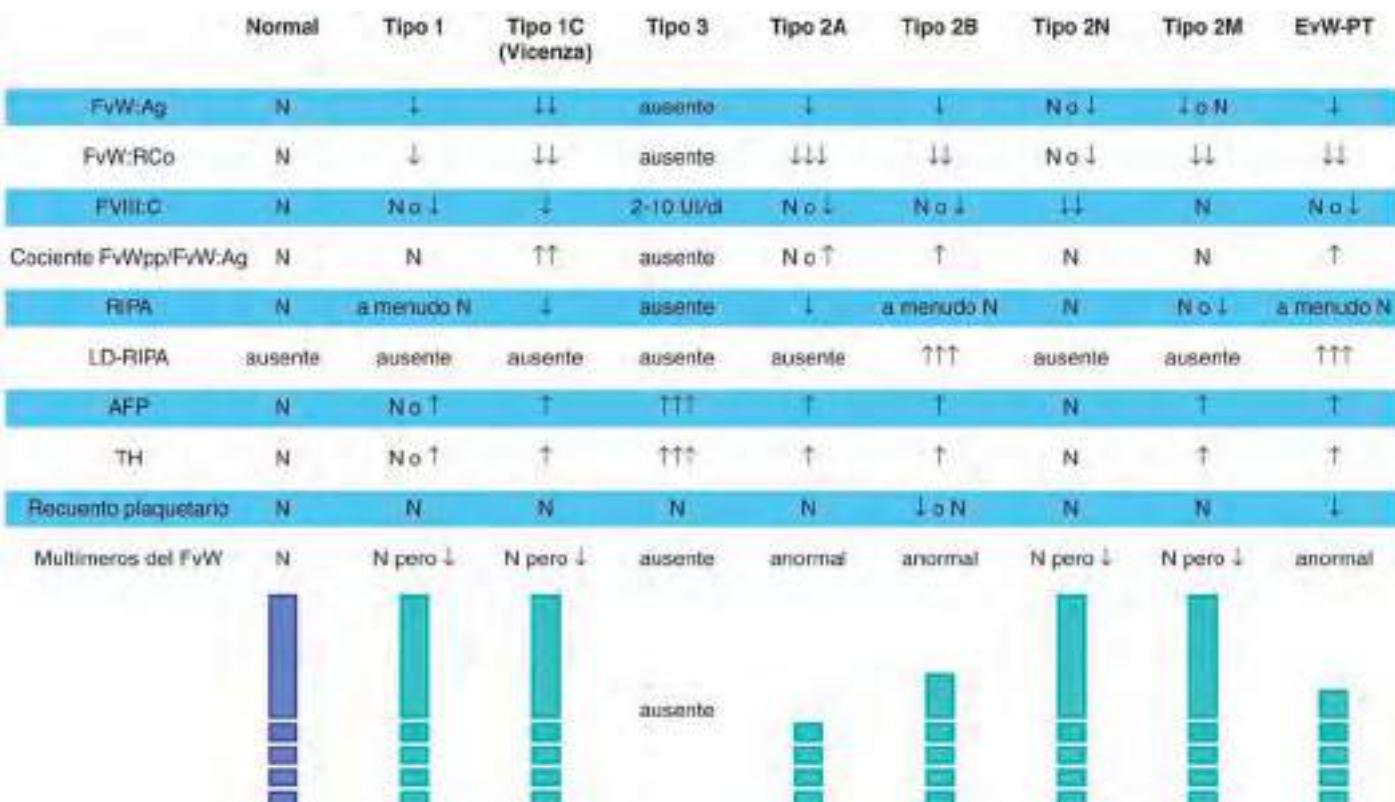


Fig. 504.1 Pruebas de laboratorio especializadas en la enfermedad de von Willebrand (EvW). ↓, ↓↓, ↓↓↓, reducción relativa; ↑, ↑↑, ↑↑↑, aumento relativo; APP, análisis de función plaquetaria; EvW-TP, enfermedad de von Willebrand de tipo plaquetario; FVIII:C, actividad coagulante del factor VIII; FvW:Ag, antígeno del factor de von Willebrand; FvW:RCo, actividad del FvW por el cofactor de ristocetina; FvWpp, propéptido del FvW; LD-RIPA, agregación plaquetaria inducida con dosis bajas de ristocetina; N, normal; N pero ↓, normal, pero de intensidad reducida; RIPA, agregación plaquetaria inducida por ristocetina; TH, tiempo de hemorragia. (Por cortesía del Dr. Robert R. Montgomery.)

El tratamiento local de la epistaxis, como la cauterización nasal o el uso de taponamiento, también puede ser útil en algunos casos. Algunos pacientes con anemia ferropénica también pueden necesitar hierro.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 505

Predisposición hereditaria a la trombosis

Leslie J. Raffini y J. Paul Scott

Se han identificado numerosos factores de riesgo hereditario de trombosis, pero la mayor parte de las personas que heredan uno de estos factores de riesgo no tiene por qué presentar necesariamente trombosis durante la infancia. La identificación de los factores de riesgo hereditario que se podrían identificar en el laboratorio inicialmente llevó al estudio generalizado de niños y adultos con trombosis. Se ha evaluado la utilidad clínica de la realización de estas pruebas y es importante conocer los posibles beneficios y las limitaciones del estudio.

Las trombofilias hereditarias más frecuentes se exponen en la **tabla 505.1**, junto con su prevalencia en la población general. Entre los defectos hereditarios en los que se conoce mejor la patogenia se encuentran la mutación del factor V de Leiden, la mutación del gen de la protrombina y las deficiencias de la proteína C, la proteína S y la antitrombina III (AT III). El aumento de la concentración de factor VIII (FVIII) y homocisteína se asocia con trombosis, pero estas trombofilias están peor caracterizadas y no siempre están determinadas genéticamente. Aunque existen otras alteraciones de la coagulación que se asocian con mayor riesgo trombótico, como la elevación de la concentración de los factores IX y XI, la deficiencia del cofactor II de la heparina, el aumento de la lipoproteína (a) y la disfibrinogenemia, no existe consenso generalizado acerca de que deban estudiarse de modo rutinario en los niños con trombofilia hereditaria. En general, la tendencia protrombótica que confieren estos efectos es la consecuencia de un aumento del efecto procoagulante (mutación del gen de la protrombina, elevación del FVIII,

hiperhomocisteína) o de una disminución del efecto anticoagulante (mutación del factor V de Leiden, deficiencia de proteína C, proteína S o AT III).

La **mutación del factor V de Leiden** es el resultado de un único cambio del nucleótido 1765 del gen del factor V. Esta mutación hace que el factor Va sea resistente a la inactivación por la proteína C activada y es el factor de riesgo hereditario de trombosis más frecuente. Este defecto se denomina también *resistencia a la proteína C activada*. Aproximadamente, el 5% de la población caucásica de Estados Unidos es heterocigota para esta mutación y es menos prevalente en otros grupos étnicos. Los pacientes heterocigotos poseen un riesgo 5-7 veces superior de sufrir trombosis venosa, mientras que el riesgo relativo de los homocigotos es de 80-100. El riesgo anual basal de trombosis en las mujeres jóvenes en edad reproductiva es de 1/12.500 y el riesgo aumenta a 1/3.500 para las que utilizan anticonceptivos orales. En las mujeres jóvenes heterocigotas para la mutación del factor V de Leiden que toman anticonceptivos orales, este riesgo anual basal pasa de ser 20-30 veces superior (riesgo relativo) a aproximadamente 1/500 mujeres.

La **mutación del gen 20210 de la protrombina** consiste en una transición de G a A en la región 3' no traducida del gen, que provoca el aumento de la concentración del ARN mensajero de la protrombina. Esta variante se encuentra presente en, aproximadamente, el 2% de la población caucásica de Estados Unidos. Se trata de un factor de riesgo más débil de sufrir una trombosis venosa que el factor V de Leiden, con un riesgo relativo de 2-3.

Las **deficiencias de proteína C, proteína S y AT III**, las proteínas anticoagulantes naturales, son menos frecuentes que las mutaciones genéticas descritas previamente, pero se asocian con mayor riesgo de trombosis. Aunque las deficiencias heterocigotas a menudo no se presentan durante la infancia, los defectos *homocigotos* pueden dar lugar a síntomas importantes en los lactantes. Los recién nacidos con deficiencias homocigotas de AT, proteína C o proteína S pueden presentar una **púrpura fulminante**. Este infrecuente trastorno se caracteriza por lesiones cutáneas purpúricas que se extienden con rapidez, debidas a trombosis de los vasos dérmicos pequeños, seguido de hemorragias cutáneas. Además, estos lactantes también pueden presentar trombosis cerebral, trombosis oftálmica, coagulación intravascular diseminada y trombosis de vasos grandes. En los lactantes con lesiones cutáneas purpúricas de etiología desconocida se debe iniciar una sustitución inicial con plasma fresco congelado. El diagnóstico definitivo puede ser difícil en un recién nacido prematuro enfermo que puede tener concentraciones indetectables de estos factores, pero no sufrir una deficiencia genética verdadera. También se dispone de concentrados de proteína C y de AT III, que han demostrado ser efectivos.

Las trombosis venosas y arteriales son frecuentes en los pacientes con **homocistinuria**, un defecto congénito del metabolismo debido a la

Tabla 505.1 | Trombofilias hereditarias frecuentes y pruebas analíticas diagnósticas asociadas

TROMBOFILIA	PREVALENCIA EN LA POBLACIÓN DE RAZA BLANCA (%)	COCIENTE DE POSIBILIDADES PARA EL PRIMER EPISODIO DE TEV EN LA INFANCIA*	PRUEBAS ANALÍTICAS
Mutación del factor V de Leiden			
Heterocigota	3-7	3,8	Prueba de PCR basada en ADN (o como cribado con resistencia a la proteína C activada)
Homocigota	0,06-0,25	80-100	
Mutación de la protrombina 20210			Prueba de PCR basada en ADN
Heterocigota	1-3	2,6	
Homocigota	–	–	
Deficiencia de antitrombina III	0,02-0,04	9,4	Actividad de antitrombina mediante ensayos cromogénicos o de coagulación
Deficiencia de proteína S	0,03-0,13	5,8	Actividad de proteína S mediante ensayos o determinación inmunológica del antígeno de la proteína S libre y total
Deficiencia de proteína C	0,2	7,7	Actividad de proteína C mediante ensayos cromogénicos o de coagulación
Hiperhomocisteína	–	–	Homocisteína en ayunas
Aumento de factor VIII	–	–	Actividad del factor VIII mediante coagulación en un paso o ensayo cromogénico

*Datos de Young G, Albisetti M, Bonduel M, et al: Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children. *Circulation* 118:1373-1382, 2008.
PCR, reacción en cadena de la polimerasa; TEV, tromboembolia venosa.

deficiencia de la cistatión β -sintetasa. En esta rara enfermedad, las concentraciones plasmáticas de homocisteína superan los 100 $\mu\text{mol/l}$. Mucho más frecuentes son las elevaciones de leves a moderadas de la homocisteína, que pueden ser adquiridas o asociadas con un polimorfismo en el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*). Aunque las elevaciones moderadas de la homocisteína se han asociado con episodios trombóticos arteriales y venosos, no está indicado realizar estudios para detectar los polimorfismos en el gen *MTHFR*, ya que estos polimorfismos son comunes y en sí mismos no se asocian con tromboembolias venosas. Los mecanismos patogénicos de la trombosis en la homocistinemia no se conocen bien.

El aumento de la concentración plasmática de **factor VIII** ($>150 \text{ UI/dl}$) parece estar regulado por factores genéticos y ambientales, y se asocia con mayor riesgo de trombosis. Aunque existe un fuerte componente hereditario que contribuye a la concentración de factor VIII, los mecanismos moleculares responsables de la elevación de dicho factor no son bien conocidos. El factor VIII también se considera un reactante de fase aguda y puede aumentar transitoriamente durante los períodos de inflamación.

Aunque la interpretación de los estudios genéticos (mutaciones del factor V de Leiden y del gen de la protrombina) es bastante sencilla, existen varias dificultades a la hora de interpretar los estudios de trombofilia propios de pacientes pediátricos. Los neonatos tienen concentraciones reducidas de proteínas C, S y AT III, que aumentan con rapidez en los primeros 6 meses de vida; las concentraciones de proteína C siguen siendo inferiores a las adultas durante gran parte de la infancia. Es importante emplear los valores de referencia normales pediátricos a la hora de interpretar estos valores y reconocer que este rango se solapa bastante con los defectos heterocigotos y que puede ser necesario repetir las pruebas, sobre todo en niños pequeños. Hay varios factores no genéticos que pueden influir también en los resultados de las pruebas de trombofilia hereditaria, incluida la trombosis aguda, la infección, la inflamación, la disfunción hepática, el síndrome nefrótico, los medicamentos y la deficiencia de vitamina K. En algunos pacientes se puede confirmar la naturaleza hereditaria analizando a los padres.

Frecuentemente se valora el estudio de la trombofilia durante la infancia en dos situaciones: un niño que presenta trombosis y un niño que tiene familiares con trombosis o trombofilia. El estudio de la trombofilia raras veces influye en el tratamiento agudo de un niño con un episodio trombótico. La mayoría de los niños que presentan trombosis tienen múltiples factores de riesgo *adquiridos coexistentes* (v. tabla 506.1 en el cap. 506); en esta situación es poco habitual la trombofilia hereditaria y generalmente no está justificado el estudio. Sin embargo, la trombofilia hereditaria es más frecuente en un niño o adolescente por lo demás sano que presenta un coágulo sanguíneo o en un niño que presenta trombosis poco habitual o recurrente. El estudio de trombofilia puede ser útil en estas situaciones porque puede ayudar a explicar por qué el niño ha desarrollado un coágulo sanguíneo. En algunos casos, la identificación de defectos intensos o combinados puede alterar la duración del tratamiento. Sin embargo, las recomendaciones terapéuticas actuales no difieren dependiendo de la presencia o ausencia de una trombofilia hereditaria.

La decisión de realizar pruebas de trombofilia en un niño por lo demás sano con **antecedentes familiares** de trombosis o trombofilia debe plantearse cuidadosamente, sopesando las posibles ventajas y limitaciones de este abordaje. Puesto que el riesgo absoluto de trombosis en los niños es sumamente bajo ($0,07/100.000$), es poco probable que una trombofilia hereditaria tenga consecuencias potenciales sobre la toma de decisiones clínicas en un niño pequeño. El riesgo de trombosis aumenta con la edad, por lo que la identificación de un defecto trombofilico en un adolescente puede aconsejar la profilaxis de la trombosis en situaciones de alto riesgo (extremidad inferior escayolada o inmovilidad prolongada), modular la discusión sobre los anticonceptivos que contienen estrógenos y fomentar el cambio del estilo de vida para evitar factores conductuales de riesgo protrombótico (estilo de vida sedentario, deshidratación, obesidad y tabaquismo). Las limitaciones de estas pruebas consisten en el coste, así como en la posibilidad de causar una ansiedad innecesaria o una falsa tranquilidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 506

Enfermedades trombóticas en los niños

Leslie J. Raffini y J. Paul Scott

El avance en el tratamiento y en las medidas de soporte de los niños gravemente enfermos, junto con el mayor conocimiento de los factores de riesgo genéticos de **trombosis**, se traduce en un aumento del diagnóstico de los **episodios tromboembólicos** (ET) en los niños. Los ET se ven en los centros pediátricos de atención terciaria y pueden provocar una morbilidad aguda y crónica importante. A pesar de que están aumentando en términos relativos, los ET en los niños siguen siendo raros. El diagnóstico y el tratamiento a menudo se extrapolan de datos en adultos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios han confirmado un aumento significativo en el diagnóstico de la **tromboembolia venosa** (TEV) en los hospitales pediátricos terciarios en Estados Unidos. Aunque la incidencia global de trombosis en la población pediátrica general es bastante baja ($0,07/100.000$), la incidencia de la TEV en los niños hospitalizados es de $60/10.000$ hospitalizaciones. Los lactantes menores de 1 año representan la mayor proporción de TEV pediátrica y el segundo pico ocurre en la adolescencia.

La mayoría de los niños que sufren ET presentan múltiples factores de riesgo que pueden ser adquiridos, hereditarios o anatómicos (tabla 506.1). La presencia de un catéter venoso central (CVC, catéter venoso central de inserción periférica) es el factor de riesgo más importante de sufrir TEV en los pacientes pediátricos, ya que se asocia con, aproximadamente, el 90% de las TEV neonatales y el 60% de las TEV infantiles. Los CVC a menudo son necesarios para el cuidado de los recién nacidos prematuros y de los niños con enfermedades agudas y crónicas, y se utilizan para la nutrición parenteral intravenosa (i.v.), la quimioterapia, la diálisis, la antibioterapia y el tratamiento de soporte. Los CVC pueden dañar el revestimiento endotelial y/o causar alteraciones del flujo sanguíneo, lo que aumenta el riesgo de trombosis. Existen muchos otros factores de riesgo adquiridos asociados con trombosis, como los traumatismos, las infecciones, las enfermedades crónicas y los fármacos. El cáncer, las cardiopatías congénitas y la prematuridad son los trastornos médicos que con más frecuencia se asocian a ET.

El **síndrome de anticuerpos antifosfolípido** (SAA) es un síndrome bien descrito en los adultos, caracterizado por la trombosis y/o la pérdida fetal recurrentes. Los anticuerpos antifosfolípido se asocian con trombosis arteriales y venosas. El mecanismo por el que estos anticuerpos producen trombosis no se conoce bien. Para diagnosticar el SAA, se requieren alteraciones clínicas y de laboratorio (v. «Pruebas de laboratorio»). Las alteraciones de las pruebas de laboratorio deben durar 12 semanas. Debido al gran riesgo de recurrencia, los pacientes con SAA a menudo precisan ser anticoagulados durante períodos prolongados. Es importante destacar que los niños sanos pueden presentar anticoagulante lúpico transitorio, diagnosticado a menudo por la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial (TTP) en las pruebas preoperatorias rutinarias. En esta situación, los anticuerpos transitorios pueden asociarse a una infección viral reciente y no son un factor de riesgo de trombosis. Se observa SAA en pacientes con **lupus eritematoso sistémico** (v. cap. 183) y también puede asociarse a livedo reticular, complicaciones neuropsiquiátricas, trombocitopenia o anemia; es frecuente que estos pacientes tengan positividad persistente de los anticuerpos antifosfolípido. El síndrome antifosfolípido catastrófico es un trastorno infrecuente y potencialmente mortal que se caracteriza por inicio rápido de trombosis multiorgánica y/o microangiopatía trombótica.

Las alteraciones anatómicas que obstruyen el flujo sanguíneo también predisponen a los pacientes a sufrir trombosis a edades más tempranas. La atresia de la vena cava inferior se ha descrito en asociación con trombosis venosa profunda (TVP) aguda y crónica de la extremidad inferior. La compresión de la vena ilíaca izquierda por la arteria ilíaca derecha suprayacente (**síndrome de May-Thurner**) debe tenerse en consideración en los pacientes que presentan trombosis iliofemoral izquierda espontánea. Los pacientes con obstrucción de la salida torácica (**síndrome de Paget-Schroetter**) con frecuencia presentan trombosis venosa axilar-subclavia relacionada con el esfuerzo.

Tabla 506.1 Factores de riesgo de trombosis**GENERALES**

Catéter permanente, incluido CVCIP
Infecciones
Traumatismos
Cirugías
Cáncer
Inmovilidad
Enfermedad cardíaca/prótesis valvulares
Lupus sistémico
Artritis reumatoide
Enfermedad inflamatoria intestinal
Policitemia/deshidratación
Síndrome nefrótico
Diabetes
Embarazo
Obesidad
Prematuridad
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Síndrome de anticuerpos antifosfolípido
Púrpura trombótica trombocitopénica

TROMBOFILIA HEREDITARIA

Mutación del factor V de Leiden
Mutación de la protrombina
Deficiencia de antitrombina
Deficiencia de proteína C
Deficiencia de proteína S
Homocistinuria
Aumento del factor VIII
Disfibrinogenemia

ANATÓMICOS

Obstrucción de la salida torácica (síndrome de Paget-Schroetter)
Síndrome de compresión de la vena ilíaca
(síndrome de May-Thurner)
Ausencia de vena cava inferior

FÁRMACOS

Anticonceptivos que contienen estrógenos
Asparaginasa
Heparina (trombocitopenia inducida por heparina)
Corticoesteroides

CVCIP, catéter venoso central de inserción periférica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS**Trombosis venosa profunda de las extremidades**

Los niños con TVP aguda a menudo presentan dolor, tumefacción y cambios de coloración en la extremidad. La presencia actual de un CVC o el antecedente reciente de este son datos muy indicativos. En numerosas ocasiones, los síntomas de trombosis asociada a un CVC son más sutiles y crónicos, como la sepsis o la oclusión repetida del CVC o la presencia de colaterales venosas importantes en el tórax, la cara y el cuello.

Embolia pulmonar

Entre los síntomas de la embolia pulmonar (EP) se encuentran la disnea, el dolor torácico pleurítico, la tos, la hemoptisis, la fiebre y, en las EP masivas, la hipotensión y la insuficiencia cardíaca derecha. Basado en estudios de autopsias en centros pediátricos, se observa que las EP a menudo no son diagnosticadas porque los niños pequeños son incapaces de describir sus síntomas con precisión y porque su deterioro respiratorio puede ser enmascarado por otros trastornos (v. cap. 436.1).

Trombosis de senos venosos cerebrales

Los síntomas pueden ser sutiles y desarrollarse a lo largo de muchas horas o días. Los recién nacidos con trombosis de los senos venosos cerebrales con frecuencia presentan convulsiones, mientras que los niños mayores a menudo cursan con cefalea, vómitos, convulsiones y signos focales. También pueden presentar edema de papila y parálisis del nervio abducens. En los pacientes mayores, la trombosis puede atribuirse a una sinusitis o mastoiditis concurrente.

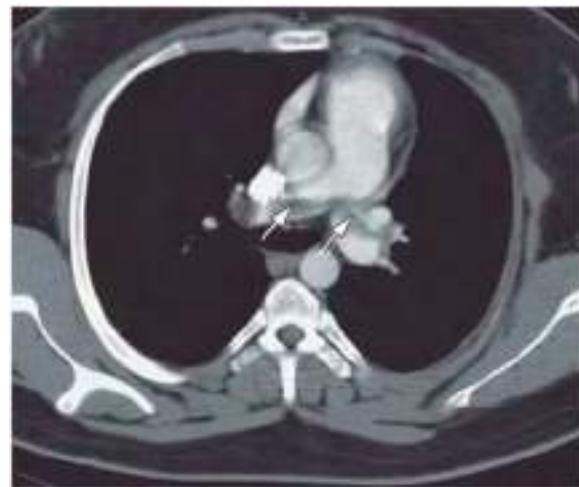


Fig. 506.1 TC torácica de un varón de 15 años con una embolia pulmonar de gran tamaño. Existen defectos de llenado extensos en las arterias pulmonares principales derecha e izquierda.

Trombosis de la vena renal

La trombosis de la vena renal es la TEV espontánea más común en los recién nacidos. Los lactantes afectados pueden presentar hematuria, una masa abdominal y/o trombocitopenia. Los lactantes hijos de madres diabéticas poseen un riesgo superior de trombosis de la vena renal, aunque se desconoce el mecanismo subyacente. Aproximadamente, el 25% de los casos son bilaterales.

Trombosis arterial periférica

Con la excepción del accidente cerebrovascular, la mayoría de los ET arteriales en los niños son secundarios a catéteres. En los recién nacidos a menudo se relacionan con vías arteriales umbilicales y también se observan en los pacientes con defectos cardíacos sometidos a cateterismo cardíaco. Los pacientes con trombosis arterial que afecta al flujo sanguíneo de una extremidad presentan la extremidad pálida, azul y fría, con pulsos débiles o ausentes.

Accidente cerebrovascular

Los accidentes cerebrovasculares isquémicos con frecuencia cursan con hemiparesia, pérdida de conciencia o convulsiones. Este trastorno puede ser secundario a patologías que afectan a las arterias intracraneales (es decir, drepanocitosis, vasculopatías o disección arterial traumática) o puede deberse a trombos venosos que embolizan en la circulación arterial (trombos placentarios, niños con cardiopatías congénitas o foramen oval permeable).

Trombosis rápidamente progresiva (tormenta trombótica)

La trombosis de rápida progresión o multifocal es una complicación poco frecuente del SAA, la trombocitopenia inducida por heparina con trombosis o la púrpura trombótica trombocitopénica en pacientes que reciben el tratamiento antiagregante adecuado. Se desarrolla disfunción multiorgánica en presencia de una oclusión de vasos pequeños con aumento de las concentraciones de dímero D. Pueden producirse recaídas, además de **síndrome postrombótico (SPT)**. El tratamiento incluye anticoagulación agresiva, a menudo con inhibidores directos de la trombina o fondaparinux seguido de un tratamiento prolongado con warfarina. En algunos casos puede estar justificada la plasmaférésis y la inmunosupresión.

DIAGNÓSTICO

La ecografía Doppler es el método de imagen empleado con mayor frecuencia para el diagnóstico de la TEV de la extremidad superior o, más frecuentemente, de la extremidad inferior. La TC espiral se utiliza con mayor frecuencia para el diagnóstico de la EP (fig. 506.1). Otros métodos diagnósticos empleados son la venografía por RM y la TC, que no son invasivos, aunque no se conoce la sensibilidad y la especificidad de estas pruebas. Estas pruebas pueden ser especialmente útiles para estudiar la trombosis proximal o abdominal. La prueba de imagen más sensible para el diagnóstico de la trombosis de los senos venosos cerebrales y del accidente cerebrovascular isquémico es la RM cerebral con venografía o con imágenes potenciadas en difusión.

PRUEBAS DE LABORATORIO

En todos los niños con una TEV se debe obtener un hemograma completo y determinar el tiempo de protrombina (TP) y el TTP para valorar el estado de la coagulación. En los adultos en los que se sospeche una TVP, la concentración de dímero D posee un valor predictivo negativo elevado, pero no se ha determinado su valor predictivo en niños. El dímero D es un fragmento producido cuando la fibrina es degradada por la plasmina y mide la fibrinólisis. En función de la situación clínica puede estar indicado realizar otras pruebas de laboratorio, como pruebas de función renal y hepática. En el SAA se deben estudiar el anticoagulante lúpico, así como los anticuerpos anticardiolipina y anti-glucoproteína β_2 , y se debe valorar en los pacientes con trastornos inflamatorios y en los que consultan con trombosis sin otros factores de riesgo evidentes.

No existe consenso acerca de en qué pacientes se deben realizar pruebas para la identificación de factores de riesgo hereditarios. Las pruebas de trombofilia raramente influyen en el tratamiento agudo de un niño con un episodio trombótico. La identificación de una trombofilia hereditaria puede influir en la duración del tratamiento, especialmente en los casos con trombofilia grave, y puede ayudar para informar a los pacientes acerca del riesgo de recurrencia.

La evaluación y la interpretación de los estudios de coagulación en los pacientes pediátricos puede complicarse ya que el sistema hemostático está en desarrollo y por las diferencias en los valores normales establecidos para lactantes y adultos (v. cap. 505).

TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas para los niños con trombosis consisten en la observación, la anticoagulación, la trombólisis y la cirugía. En los recién nacidos prematuros y en los niños con enfermedades graves, que presentan mayor riesgo de sufrir hemorragias, los beneficios potenciales deben sopesarse frente a los riesgos, y una opción puede ser la observación estrecha con repetición de los estudios de imagen. La mayor parte de los pacientes no recién nacidos con trombosis sintomática reciben tratamiento anticoagulante. El objetivo de la anticoagulación es reducir el riesgo de embolia, interrumpir la extensión del coágulo y evitar las recidivas (v. cap. 506.1). En la trombosis que pone en peligro un órgano o una extremidad puede estar indicada la trombólisis sistémica o endovascular. La cirugía puede ser necesaria en los casos de trombosis que ponen en riesgo la vida del paciente o una extremidad cuando la trombólisis esté contraindicada. El tratamiento óptimo de un niño con un accidente cerebrovascular isquémico agudo depende de la etiología probable y del tamaño del infarto. Los niños con drepanocitosis que sufren un accidente cerebrovascular deben tratarse de modo crónico con transfusiones de eritrocitos para reducir las recidivas.

COMPLICACIONES

Entre las complicaciones de la TEV se encuentran las trombosis recurrentes (locales o a distancia) y la aparición del SPT. Un vaso sanguíneo trombosado puede recanalizarse parcialmente o por completo, o puede permanecer oculto. Con el paso del tiempo, una vena profunda obstruida puede producir hipertensión venosa, con lo que el flujo sanguíneo es dirigido desde el sistema profundo hasta las venas superficiales, lo que puede dar lugar a un cuadro de dolor, tumefacción, edema, decoloración y ulceración. Este cuadro clínico se conoce como *síndrome posttrombótico* y puede ser discapacitante con carácter crónico. Diversos estudios prospectivos en adultos han demostrado que el SPT se encuentra presente en el 17-50% de los pacientes con antecedentes

de trombosis. La probabilidad de que aparezca un SPT es más elevada en los primeros 2 años, pero continúa aumentando con el paso del tiempo.

506.1 Tratamiento anticoagulante y trombolítico

Leslie J. Raffini y J. Paul Scott

Las opciones iniciales para la anticoagulación en niños generalmente son la heparina no fraccionada (HNF) o la heparina de bajo peso molecular (HBPM), seguida por HBPM o warfarina para el tratamiento ambulatorio (tabla 506.2). Actualmente se están realizando ensayos clínicos de fase III de varios anticoagulantes orales directos (ACOD) aprobados para el tratamiento de la ET en pacientes de más de 18 años. Estos fármacos actúan inhibiendo el factor Xa o la trombina (tabla 506.3). Los ACOD están recomendados para el tratamiento anticoagulante agudo y a largo plazo en adultos con TEV.

No está bien establecida la duración óptima de la anticoagulación en niños con ET. Las recomendaciones vigentes indican que los neonatos deberían recibir entre 6 semanas y 3 meses de tratamiento de la TEV y los niños mayores, 3-6 meses. Los pacientes con una trombofilia hereditaria importante, trombosis de repetición y SAA pueden necesitar anticoagulación de forma indefinida.

HEPARINA (ESTÁNDAR) NO FRACCIONADA

Tanto la HNF como la HBPM actúan catalizando la acción de la antitrombina III (AT III). La HNF está formada por cadenas de polisacárido de alto peso molecular que interactúan con la AT III, catalizando la inhibición del factor Xa y de la trombina, además de actuar sobre otras proteasas de serina.

Dosificación de la heparina

Los datos obtenidos en adultos permiten estimar que una dosis terapéutica de heparina consigue prolongar el TTP 1,5-2,5 veces por encima del límite de lo normal. Una primera dosis de 75-100 unidades/kg consigue un TTP terapéutico en la mayor parte de los niños y después de esta se debería realizar una infusión continua. La dosis inicial depende de la edad y la necesidad es máxima en lactantes. Es importante seguir monitorizando de forma estrecha el TTP. En algunas situaciones, como los pacientes que tienen un anticoagulante lúpico, un factor VIII elevado o en neonatos, el TTP puede no reflejar de forma adecuada el grado de anticoagulación y se puede monitorizar la heparina con una concentración de anti-Xa de 0,35-0,7 unidades/ml.

Complicaciones de la heparina

Puede resultar difícil mantener el TTP dentro de valores terapéuticos en niños pequeños por diversos motivos. Es complicado predecir la biodisponibilidad de la heparina, que puede depender de las proteínas plasmáticas. En muchos casos, esto se traduce en la necesidad de realizar múltiples ajustes de la dosis y en la necesidad de una estrecha monitorización con frecuentes punciones venosas. La HNF también necesita un acceso i.v. continuo, que puede ser difícil mantener en niños pequeños.

El efecto adverso más frecuente en relación con el tratamiento con heparina es el **sangrado**. Esta complicación está bien descrita en la bibliografía médica en adultos y se han publicado casos de hemorragia grave con riesgo

Tabla 506.2 Comparación entre los fármacos antitrombóticos

	rTPA	HEPARINA NO FRACCIONADA	WARFARINA	HEPARINA DE BPM (ENOXAPARINA)
Indicación	Aparición reciente de trombos con riesgo para las extremidades o potencialmente mortales	Trombo agudo o crónico, profilaxis	Trombosis subaguda o crónica, profilaxis de trombos en válvulas cardíacas	Trombo agudo o crónico, profilaxis
Administración	i.v. continua	i.v. continua	v.o. una vez al día	Inyección s.c., dos veces al día
Monitorización	«Estado lítico»: PDF o dímero D	TTP	INR	Actividad anti-factor Xa
Otros	Alto riesgo de hemorragia	Dificultad para ajustarla, exige frecuentes ajustes de dosis; hacen falta dosis mayores en recién nacidos	Muy condicionada por fármacos y dieta	Más estable y fácil de ajustar; preocupa la osteopenia cuando se administra a largo plazo

BPM, bajo peso molecular; INR, cociente normalizado internacional; i.v., intravenoso; PDF, productos de degradación de la fibrina; rTPA, activador del plasminógeno tisular recombinante; s.c., subcutáneo; TTP, tiempo de tromboplastina parcial; U, unidad; v.o., vía oral.

Tabla 506.3 Anticoagulantes directos orales (ACDO)

	DABIGATRÁN	RIVAROXABÁN	APIXABÁN	EDOXABÁN	BETRIXABÁN
Factor sobre el que actúa	IIa	Xa	Xa	Xa	Xa
Semivida (h)	12-17	5-13	8-14	10-14	20-30
Eliminación renal (%)	80	33	25	35-50	5-7
Metabolismo del fármaco	Glucoproteína P CYP3A4	Glucoproteína P y CYP3A4	Glucoproteína P y CYP3A4	Glucoproteína P	Glucoproteína P
Reversión del fármaco	Idarucizumab	Andexanet-alfa	Andexanet-alfa	Andexanet-alfa	Andexanet-alfa

vital en niños tratados con heparina. La auténtica frecuencia de hemorragia en los pacientes pediátricos tratados con heparina no está bien establecida y oscila entre el 1 y el 24%. Si fuera preciso revertir de forma inmediata el efecto anticoagulante de la heparina, se podría administrar sulfato de protamina para neutralizarla.

Otros efectos adversos son la osteoporosis y la **trombocitopenia inducida por heparina (TIH)**. Aunque es poco frecuente en pacientes pediátricos, la TIH es una complicación protrombótica de mecanismo inmunitario, en la cual se producen anticuerpos contra un complejo de heparina y factor plaquetario 4. Estos anticuerpos determinan la activación plaquetaria, con estimulación de la coagulación, trombocitopenia y, en algunos casos, trombosis con riesgo vital. Si existe un alto nivel de sospecha de TIH, se debe suspender de forma inmediata la heparina. En esta situación se puede emplear un anticoagulante por vía parenteral alternativo, como argatrobán o bivalirudina.

HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

Al contrario de la HNF, la HBPM contiene cadenas de polisacárido de menor peso molecular. La interacción de estas cadenas de menor tamaño con la AT III da lugar principalmente a inhibición del factor Xa, con menos efectos sobre la trombina. Las diversas HBPM de que se dispone tienen efectos inhibidores variables sobre la trombina. Por este motivo, el TTP no es una medida fiable del efecto anticoagulante de las HBPM y en su lugar se utiliza la actividad anti-factor Xa. Dada su fácil dosificación y la menor necesidad de monitorización, *la HBPM es el anticoagulante más utilizado en los pacientes pediátricos*. El compuesto de HBPM que más se ha empleado en pacientes pediátricos es la enoxaparina.

Dosificación de enoxaparina

La dosis inicial convencional recomendada de enoxaparina en lactantes menores de 2 meses es 1,5 (mg/kg)/dosis por vía subcutánea cada 12 horas; en los pacientes mayores de 2 meses la dosis es 1 mg/kg cada 12 horas, aunque muchos centros utilizan dosis ligeramente mayores en niños menores de 2 años. En general, las concentraciones máximas se consiguen a las 2-6 horas de la inyección. La concentración terapéutica de anti-factor Xa, que se debe medir a las 4 horas de la segunda o la tercera dosis, debería oscilar entre 0,5 y 1 UI/ml; la dosis se puede ajustar para conseguir este objetivo. La semivida de eliminación de la enoxaparina es 4-6 horas. La enoxaparina se elimina por vía renal y debería emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. Se debe evitar en el fracaso renal.

WARFARINA

La warfarina es un anticoagulante oral, que interfiere de forma competitiva con el metabolismo de la vitamina K, ejerciendo su acción mediante la reducción de las concentraciones de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, es decir, del factor II, VII, IX y X, así como las concentraciones de proteína C y de proteína S. El tratamiento debería empezar mientras el paciente sigue recibiendo anticoagulación con heparina o HBPM por el riesgo de necrosis cutánea inducida por la warfarina. Este proceso de hipercoagulabilidad transitorio puede producirse cuando las concentraciones de proteína C disminuyen de forma más rápida que las de los factores procoagulantes.

Dosificación

El tratamiento con warfarina suele iniciarse con una dosis de carga y posteriormente se realizan ajustes de la dosis en función de un normograma. Al empezar el tratamiento con warfarina, se debería mantener el tratamiento con HNF o HBPM hasta conseguir que el cociente normalizado

internacional (INR) esté en niveles terapéuticos durante 2 días. En la mayor parte de los pacientes se tarda 5-7 días en conseguirlo. El TP se emplea para monitorizar el efecto anticoagulante de la warfarina. Dado que los reactivos de tromboplastina empleados en las pruebas del TP muestran sensibilidades muy variables, no se puede comparar el TP realizado en un laboratorio con el realizado en otro. En consecuencia, se desarrolló el INR como mecanismo para estandarizar la variabilidad del reactivo tromboplastina. El valor deseado de INR depende de la situación clínica. En general, la diana en el tratamiento de la TEV es 2-3. Los pacientes de alto riesgo, como los portadores de una válvula cardíaca mecánica, SAA y trombosis de repetición, pueden necesitar valores terapéuticos más altos.

Los polimorfismos de *CYP2C9* y *VKORC1* afectan a la farmacocinética y la farmacodinámica de la warfarina. El estudio farmacocinético permite identificar pacientes con respuesta de tipo natural, además de pacientes sensibles (mayor riesgo de hemorragia) y muy sensibles. El genotipado de los adultos puede ayudar a seleccionar la dosis de warfarina, monitorizar para detectar hemorragias, o elegir un ACOD en lugar de warfarina en pacientes muy sensibles y con riesgo de hemorragia.

Complicaciones

Al igual que sucede con otros anticoagulantes, la hemorragia es el efecto adverso más frecuente. El riesgo de hemorragia grave en los niños que reciben warfarina como tratamiento de la TEV se ha estimado en el 0,5% al año. Los niños que tienen un valor de INR supraterapéutico presentan el máximo riesgo. Existe una notable variabilidad de la dosis entre los pacientes. La dieta, los fármacos y la enfermedad pueden condicionar el metabolismo de la warfarina, obligando a realizar frecuentes ajustes de dosis y pruebas analíticas. Numerosos fármacos pueden afectar a la farmacocinética de la warfarina porque influyen en el aclaramiento o la velocidad de absorción. Estos efectos pueden tener un efecto profundo en el INR y se debería tener en consideración a la hora de monitorizar al paciente tratado con warfarina.

Las estrategias empleadas para revertir el tratamiento con warfarina dependen de la situación clínica y de la presencia o ausencia de hemorragia. Se puede administrar vitamina K para revertir los efectos de la warfarina, pero se tarda un tiempo en conseguir el efecto. Si el paciente sufre una hemorragia significativa, se debería administrar plasma fresco congelado (PFC, 15 ml/kg) junto con vitamina K. Se ha autorizado el uso de un concentrado de complejo de protrombina de 4 factores no activado procedente de plasma para su uso en adultos tratados con antagonistas de la vitamina K que tienen hemorragia grave.

Las complicaciones no hemorrágicas son infrecuentes en niños. La warfarina es un teratógeno, sobre todo en el primer trimestre. La **embriopatía por warfarina** se caracteriza por alteraciones del hueso y el cartílago, que se denominan *condrodisplasia puntiforme*. Los lactantes afectados pueden presentar hipoplasia nasal y excesivas calcificaciones en las epífisis y las vértebras.

ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS

Los inhibidores orales directos de la trombina (dabigatrán) o del factor Xa (apixabán, rivaroxabán, edoxabán) se han probado como fármacos para prevenir o tratar la trombosis en pacientes mayores de 18 años (v. tabla 506.3). Las dosis fijas, la administración oral, la ausencia de interferencias dietéticas con la vitamina K y la ausencia de necesidad de monitorizar las pruebas analíticas, junto con algunos resultados iniciales sugestivos de no inferioridad en relación con la warfarina con menos episodios de sangrado, han hecho que se empleen los ACOD. Se dispone de fármacos para revertir los efectos de los ACOD cuando esté indicado. Hay pocos datos sobre su utilidad en los niños, aunque se están realizando varios ensayos clínicos.

TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO

Aunque la anticoagulación de forma aislada suele ser eficaz para el tratamiento de la trombosis, puede ser preciso o deseable conseguir una resolución más rápida del coágulo. En estos casos se pueden probar fármacos trombolíticos que activan el sistema fibrinolítico. La actividad farmacológica de estos fármacos trombolíticos depende de la conversión del plasminógeno endógeno en plasmina. La plasmina consigue degradar a su vez varias proteínas plasmáticas, incluida la fibrina y el fibrinógeno. Dado el elevado riesgo de hemorragia, en general este tratamiento trombolítico se reserva para pacientes con trombosis que pone en riesgo la vida o la conservación de un miembro.

El *activador del plasminógeno tisular* (APT) se comercializa como un producto recombinante y se ha convertido en el principal fármaco empleado para la trombólisis en niños, aunque no se han realizado estudios para identificar la dosis exacta.

Dosificación

Las dosis de APT que se han empleado en el tratamiento sistémico son muy variables y no existe acuerdo sobre la dosis óptima. Previamente se recomendaban dosis sistémicas de APT de 0,1-0,6 (mg/kg)/h, aunque artículos recientes indican el buen resultado del tratamiento con infusiones prolongadas de dosis muy bajas (0,01-0,06 (mg/kg)/h) con menos riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Monitorización

No existen pruebas analíticas específicas para demostrar el «intervalo terapéutico» del tratamiento trombolítico. Es importante mantener el fibrinógeno por encima de 100 mg/dl y un recuento plaquetario superior a $75.000 \times 10^9/l$ durante el tratamiento. En general se recomienda administrar suplementos de plasminógeno usando PFC en los neonatos antes de iniciar la trombólisis por sus bajas concentraciones basales.

La respuesta clínica y radiológica a la trombólisis debería ser monitorizada de forma estrecha. La duración del tratamiento depende de la respuesta clínica. Deberían evitarse técnicas invasivas, como el sondaje urinario, la punción arterial o la toma de temperatura rectal.

Se discute la utilidad de la HNF adyuvante durante el tratamiento trombolítico. Los modelos animales han demostrado que el tratamiento trombolítico puede inducir un estado procoagulante con activación del sistema de la coagulación, producción de trombina y extensión o reoclusión de la trombosis. En pacientes pediátricos considerados de bajo riesgo de hemorragia, se debería plantear la administración de 10-20 unidades/kg/h de HNF.

Complicaciones

La complicación más grave de la trombólisis es la hemorragia, que está descrita en el 0-40% de los pacientes. Las contraindicaciones absolutas de la trombólisis incluyen los 7 días siguientes a una cirugía mayor, los antecedentes de hemorragia significativa (intracraneal, pulmonar o digestiva), la asfixia periparto con lesiones cerebrales, la hipertensión no controlada y la trombocitopenia grave. Si se produjera una hemorragia grave, la trombólisis debería interrumpirse y administrar crioprecipitado para reponer el fibrinógeno.

PROFILAXIS DE LA TROMBOSIS

No se han realizados ensayos clínicos formales sobre la prevención de la TEV en la población pediátrica. Los adolescentes ingresados en el hospital con múltiples factores de riesgo de trombosis que vayan a permanecer inmovilizados durante un periodo de tiempo prolongado pueden beneficiarse del tratamiento profiláctico con enoxaparina 0,5 (mg/kg)/12 h (máximo, 30 mg).

TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO

La inhibición de la función plaquetaria con fármacos como el ácido acetilsalicílico protege más contra la TE arterial que la TEV. El *ácido acetilsalicílico* (AAS) tiene un efecto antiagregante plaquetario causado por la inhibición irreversible de la ciclooxygenasa, que se traduce en una inhibición de la producción de tromboxano A₂. El ácido acetilsalicílico se emplea de forma habitual en niños con enfermedad de Kawasaki y puede ser también útil en pacientes infantiles con accidente cerebral vascular, dispositivos de soporte ventricular y en los que tienen una malformación cardíaca con ventrículo único. La dosis de ácido acetilsalicílico recomendada para conseguir un efecto antiagregante en niños es 1-5 (mg/kg)/día.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 507

Deficiencia posnatal de vitamina K

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Aunque en los niños alimentados con lactancia materna se han descrito casos de enfermedad hemorrágica «tardía», la deficiencia de vitamina K que se produce después del periodo neonatal suele ser secundaria a la falta de aporte oral de vitamina K, a alteraciones de la flora intestinal debidas a la administración prolongada de antibióticos de amplio espectro, a hepatopatías o a una malabsorción de la vitamina K. En la fibrosis quística y en la atresia biliar puede haber malabsorción de grasas, con deficiencia asociada de vitaminas liposolubles de la dieta y la consiguiente reducción de la síntesis de los factores de la coagulación que dependen de ella (factores II, VII, IX, X y proteínas C y S). La administración profiláctica de vitamina K hidrosoluble por vía oral está indicada en estos pacientes (2-5 mg/24 horas en niños y 5-10 mg/24 horas en adolescentes y adultos); también puede administrarse vitamina K por vía intravenosa en dosis de 1-2 mg. En los casos de cirrosis avanzada, la síntesis de muchos factores de la coagulación disminuye a causa de la lesión hepatocelular, por lo que la administración de vitamina K es ineficaz. Las propiedades anticoagulantes de la warfarina dependen de la interferencia con la vitamina K y la reducción consiguiente de los factores II, VII, IX y X. El *raticida* (superwarfarina) produce una deficiencia similar; la vitamina K es su antídoto específico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 508

Enfermedad hepática

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Puesto que todos los factores de la coagulación, salvo el VIII, se producen de manera exclusiva en el hígado, las alteraciones hemorrágicas son muy frecuentes en los enfermos con hepatopatías graves. Sin embargo, solo el 15% de esos pacientes sufre hemorragias clínicas significativas, posiblemente por una reducción concomitante de las proteínas anticoagulantes. La gravedad de las anomalías de la coagulación parece que es directamente proporcional a la magnitud de la lesión hepatocelular. El mecanismo que con mayor frecuencia causa el defecto es la disminución de la síntesis de los factores de coagulación. Es característico que en los pacientes con hepatopatías graves las concentraciones plasmáticas de factor VIII sean normales o altas (en lugar de bajas). En algunos casos, una **coagulación intravascular diseminada** (CID; v. cap. 510) o una **hiperfibrinolisis** pueden complicar la hepatopatía, dificultando el diagnóstico diferencial analítico entre enfermedad hepática y CID.

El tratamiento de la coagulopatía de la enfermedad hepática se debe reservar a pacientes con sangrado crónico. Dado que la reducción de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K es habitual en los pacientes con enfermedades hepáticas agudas o crónicas, puede hacerse una prueba de administración de vitamina K. Esta vitamina puede administrarse por vía oral, subcutánea o intravenosa (no intramuscular) en dosis de 1 mg/24 horas a los lactantes, de 2-5 mg/24 horas a los niños y de 5-10 mg/24 horas a los adolescentes y adultos. La falta de corrección de la coagulopatía con vitamina K indica que esta se debe a la disminución de la concentración de los factores de coagulación no dependientes de la vitamina K o a la producción inadecuada de proteínas precursoras de la vitamina K. El tratamiento del sangrado incluye el aporte de factores con **plasma fresco congelado** (PFC) o **crioprecipitado**. El PFC (10-15 ml/kg) contiene todos los factores de la coagulación, pero el aporte de fibrinógeno para la hipofibrinogenemia grave puede obligar a administrar crioprecipitado en una dosis de 1 unidad/5-10 kg

de peso corporal. En las hepatopatías graves, a menudo resulta difícil conseguir la corrección de las pruebas de coagulación a pesar del tratamiento intenso con PFC y crioprecipitados. Algunos pacientes con hemorragias debidas a la hepatopatía han respondido al tratamiento con desmopresina y otros han respondido al tratamiento con factor VIIa recombinante.

En las hepatopatías graves suele encontrarse una prolongación moderada del tiempo de hemorragia que no se corrige ni con vitamina K ni con plasma. Se observó que la **desmopresina** (0,3 µg/kg por vía intravenosa) acorta eficazmente el tiempo de hemorragia, por lo que se utiliza para mejorar la hemostasia antes de realizar una biopsia hepática. En ensayos clínicos en adultos no se ha observado que el factor VIIa recombinante sea efectivo para el tratamiento de las hemorragias secundarias a hepatopatías graves.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 509

Inhibidores de la coagulación adquiridos

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Los anticoagulantes (**inhibidores**) circulantes adquiridos son anticuerpos que reaccionan con los factores de la coagulación o los componentes empleados en las pruebas de estudio de la coagulación (fosfolípidos), por lo que inducen la prolongación de pruebas de detección, como el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial (TTP). Algunos de estos anticoagulantes son autoanticuerpos que reaccionan con fosfolípidos e interfieren con la coagulación *in vitro*, pero no *in vivo*. El **anticuerpo antifosfolipídico** más frecuente se denomina *anticoagulante lúpico* (v. cap. 506.1). Este anticoagulante se encuentra, sobre todo, en enfermos con lupus eritematoso sistémico (LES; v. cap. 183), con otras enfermedades del colágeno y asociado a la infección por el VIH. Los inhibidores espontáneos seudolúpicos pueden desarrollarse transitoriamente en niños por lo demás sanos, tras infecciones virales incidentales. Estos inhibidores transitorios no suelen asociarse con hemorragias o trombosis.

Aunque el anticoagulante lúpico clásico se asocia más a menudo con la predisposición a la trombosis que con hemorragias, los síntomas hemorrágicos de los pacientes con anticoagulante lúpico pueden deberse a la **trombocitopenia**, que puede ser una manifestación del síndrome antifosfolipídico del propio lupus o, con menos frecuencia, a la coexistencia de autoanticuerpos específicos contra la protrombina (factor II). Este anticuerpo antiprotrombínico no inactiva la protrombina sino que acelera su eliminación, lo que se traduce en una caída de su concentración.

En raras ocasiones se producen de forma espontánea anticuerpos dirigidos contra un factor de la coagulación concreto, por ejemplo el **factor VIII** o el **factor de von Willebrand**, de modo similar a como ocurre con mayor frecuencia en pacientes ancianos. Estos enfermos tienden a sufrir hemorragias excesivas y pueden necesitar un tratamiento específico. En los casos de deficiencia hereditaria de un factor de la coagulación (factor VIII o factor IX), pueden producirse anticuerpos tras la exposición a concentrados del factor transfundido. Estos anticuerpos inhibidores hemofílicos se estudiaron en el capítulo 503.1.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los inhibidores de factores de la coagulación específicos suelen afectar a los factores VIII, IX, XI y, de forma mucho más rara, a la protrombina. En función de la diana del anticuerpo se puede encontrar una prolongación del TP, el TTP o ambos. El mecanismo de funcionamiento del anticuerpo inhibitorio determina si la mezcla del plasma del paciente con plasma normal normalizará (corregirá) el tiempo de coagulación. El plasma del paciente que contiene anticuerpos dirigidos contra el sitio activo del factor de coagulación (factor VIII o factor IX) no se corregirá al mezclarlo en una proporción 1:1 con plasma normal, mientras que los anticuerpos que producen un aumento de la eliminación del factor (protrombina) se corrigen con la mezcla 1:1. Los análisis específicos de cada factor se utilizan para determinar cuál de ellos es el afectado.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes que sangran y tienen un inhibidor de los factores VIII y IX es similar al de los pacientes **hemofílicos** que desarrollan un aloanticuerpo contra el factor VIII o el factor IX. Para controlar las hemorragias importantes, pueden ser necesarios el factor VIIa recombinante o el concentrado de complejo de protrombina activado. A veces puede ser eficaz el factor VIII o el factor IX de la coagulación a dosis elevadas. Se han empleado los inmunosupresores fuera de indicación para tratar el inhibidor o reducir los títulos de este. La hemorragia aguda debida a anticuerpos antiprotrombínicos puede tratarse a menudo con infusiones de plasma y el tratamiento con un ciclo corto de corticoides puede resultar beneficioso.

Los inhibidores espontáneos asintomáticos que aparecen tras una infección viral tienden a desaparecer en pocas semanas o meses. Los que se encuentran asociados a una enfermedad subyacente, como el LES, suelen desaparecer cuando esta se trata de modo eficaz.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 510

Coagulación intravascular diseminada

J. Paul Scott y Leslie J. Raffini

La **microangiopatía trombótica** hace referencia a un grupo heterogéneo de enfermedades, entre las cuales se encuentra la coagulación intravascular diseminada (CID), en las que se consumen factores de la coagulación, plaquetas y proteínas anticoagulantes. Las consecuencias son un amplio depósito intravascular de fibrina que conduce a la isquemia y necrosis de los tejidos, un estado hemorrágico generalizado y el desarrollo de una anemia hemolítica microangiopática.

ETIOLOGÍA

Cualquier enfermedad sistémica grave potencialmente mortal asociada con hipoxia, acidosis, necrosis tisular, shock o lesión endotelial, puede desencadenar una CID (tabla 510.1). Un mejor conocimiento sobre la fisiopatología de la hemostasia ha permitido apreciar la interacción crítica entre las vías de la coagulación y el sistema inmunitario innato y la respuesta inflamatoria que posiblemente contribuya a la alteración generalizada de la regulación presente en la CID. La activación y liberación de citocinas y quimiocinas altera la función endotelial que entra en una situación más protrombótica, lo que fomenta la aparición de trombosis microvasculares con el consiguiente consumo de proteínas procoagulantes y anticoagulantes. La activación excesiva de la coagulación consume tanto anticoagulantes fisiológicos (proteínas C y S, y AT III) como procoagulantes, con las consiguientes deficiencias de los factores V y VIII, protrombina, fibrinógeno y plaquetas. El resultado clínico habitual de esta secuencia es la **hemorragia**. La alteración de la regulación de la hemostasia también puede traducirse en trombosis en la piel, los riñones y otros órganos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La CID se asocia a enfermedades sistémicas graves que generalmente cursan con **shock**. A menudo, las hemorragias aparecen primero en los lugares de las punciones venosas o incisiones quirúrgicas. En la piel pueden observarse petequias y equimosis. Muchos órganos sufren necrosis que pueden llegar a ser espectaculares y afectar a grandes zonas de la piel, el tejido subcutáneo o los riñones. La anemia secundaria a la hemólisis tiende a desarrollarse con gran rapidez a causa de la microangiopatía.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La secuencia de acontecimientos no está bien definida. Algunos factores de la coagulación (factores II, V, VIII y fibrinógeno) y las plaquetas se consumen en el proceso mantenido de coagulación intravascular, lo que se traduce en una prolongación de los tiempos de protrombina (TP), de tromboplastina parcial (TTP) y de trombina (TT). El recuento plaquetario puede ser muy bajo. La extensión de sangre periférica puede contener eritrocitos fragmentados y en forma de casco (esquistocitos). Además, debido a la activación del

Tabla 510.1 Causas de coagulación intravascular diseminada**INFECCIOSAS**

Meningococemia (púrpura fulminante)
 Sepsis bacteriana (estafilocócica, estreptocócica, *Escherichia coli*, *Salmonella*)
 Rickettsias (fiebre maculosa de las Montañas Rocosas)
 Virus (citomegalovirus, herpes simple, fiebres hemorrágicas)
 Paludismo
 Hongos

LESIONES TISULARES

Traumatismos del sistema nervioso central (lesiones encefálicas masivas)
 Fracturas múltiples con embolias grasas
 Lesiones por aplastamiento
 Shock o asfixia profunda
 Hipotermia o hipertermia
 Quemaduras masivas

NEOPLASIAS MALIGNAS

Leucemia promielocítica aguda
 Leucemia monoblástica aguda
 Neoplasias diseminadas (neuroblastoma)

VENENOS O TOXINAS

Picaduras de serpientes
 Picaduras de insectos

ENFERMEDADES MICROANGIOPÁTICAS

Púrpura trombótica trombocitopénica «grave» o síndrome hemolítico urémico
 Hemangioma gigante (síndrome de Kasabach-Merritt)

ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

Hepatitis fulminante
 Isquemia intestinal
 Pancreatitis

ENFERMEDADES TROMBÓTICAS HEREDITARIAS

Deficiencia homocigota/heterocigota compuesta de proteína C, proteína S o AT III

RECIÉN NACIDOS

Toxemia materna
 Sepsis bacteriana o vírica (estreptococos del grupo B, virus del herpes simple)
 Desprendimiento prematuro de placenta
 Síndrome de dificultad respiratoria grave
 Enterocolitis necrosante
 Eritroblastosis fetal
 Fallecimiento fetal de un gemelo

OTRAS

Rechazo del injerto agudo grave
 Reacción transfusional hemolítica aguda
 Enfermedad del colágeno vascular grave
 Enfermedad de Kawasaki
 Trombosis inducida por la heparina
 Infusión de concentrados de complejo de protrombina «activado»
 Hipertermia/encefalopatía, síndrome de shock hemorrágico

Adaptada de Montgomery RR, Scott IP: Hemostasis: diseases of the fluid phase. En Nathan DG, Oski FA, editors: *Hematology of infancy and childhood*, vol 2, ed 4, Philadelphia, 1993, Saunders.

mecanismo fibrinolítico, en la sangre aparecen *productos de degradación del fibrinógeno* (dímeros D). El dímero D procede de la fibrinólisis de los enlaces cruzados del coágulo de fibrina. El análisis de los dímeros D tiene la misma sensibilidad y es más específico que el de los productos de la degradación del fibrinógeno en relación con la activación de la coagulación y la fibrinólisis.

TRATAMIENTO

Los dos primeros pasos en el tratamiento de la CID son los más esenciales: *tratar el desencadenante* que produjo la CID y *restablecer la hemostasia normal* mediante la corrección del shock, la acidosis y la hipoxia que suelen complicar la CID. Si el problema básico puede controlarse y el paciente puede ser estabilizado, la hemorragia cederá rápidamente y los resultados

anormales de las pruebas de laboratorio se corregirán. En los pacientes con hemorragia, se utilizan para el tratamiento sustitutivo componentes de la sangre, como transfusiones de plaquetas (para la trombocitopenia), crioprecipitado (para la hipofibrinogenemia) y plasma fresco congelado (para aportar los demás factores de la coagulación y los inhibidores naturales).

El papel de la **heparina** en la CID se limita a los pacientes con trombosis vascular asociada con la CID o a los que precisan profilaxis porque presentan un riesgo elevado de sufrir tromboembolia venosa. Estos pacientes deben recibir el tratamiento descrito en el capítulo 506.1, prestando una atención especial al tratamiento sustitutivo para mantener un recuento plaquetario adecuado y así limitar las complicaciones hemorrágicas.

El **pronóstico** de los pacientes con CID depende principalmente del resultado del tratamiento de la enfermedad primaria y de la prevención de las lesiones orgánicas terminales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 511**Enfermedades de las plaquetas y de los vasos sanguíneos**

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

MEGACARIOPOYESIS

Las plaquetas son fragmentos celulares carentes de núcleo producidos por los megacariocitos (grandes células polipoideas) en la médula ósea y otros tejidos. Cuando alcanzan la madurez, su citoplasma forma yemas, a partir de las cuales se libera gran cantidad de plaquetas. Estas circulan con una esperanza de vida de 10-14 días. La **trombopoyetina (TPO)** es el factor de crecimiento principal que controla la producción de plaquetas (fig. 511.1). Parece existir una relación inversa entre las concentraciones de TPO y la masa de megacariocitos, de forma que las concentraciones de aquella son mayores en los estados de trombocitopenia relacionados con disminución de megacariopoyesis en la médula ósea y son variables en los procesos que se asocian a un aumento de la producción de plaquetas.

Las plaquetas desempeñan múltiples funciones en la hemostasia. Su superficie posee varios receptores importantes para las proteínas de adhesión, entre ellas el **factor de von Willebrand (FvW)** y el fibrinógeno, y receptores para los agonistas que desencadenan la agregación plaquetaria, como la trombina, el colágeno y el difosfato de adenosina (ADP). Cuando se produce una lesión en la pared de un vaso sanguíneo, se expone la matriz extracelular que contiene proteínas adhesivas y procoagulantes. El colágeno subendotelial se une al FvW e induce un cambio en su conformación que favorece su unión al complejo glucoproteico Ib (GPIb) de las plaquetas (el receptor del FvW). Este proceso se conoce como *adherencia plaquetaria*. A continuación, las plaquetas se activan y durante el proceso de activación generan tromboxano A₂ a partir del ácido araquidónico por la vía de la enzima ciclooxygenasa. Tras su activación, las plaquetas liberan agonistas, como ADP, trifosfato de adenosina (ATP), iones calcio (Ca²⁺), serotonina y factores de la coagulación, hacia el medio que las rodea. La unión del FvW al complejo GPIb desencadena una cascada compleja de señales que resulta en la activación del receptor del fibrinógeno, la glucoproteína integrina plaquetaria mayor αIIb-β₃ (GPIIb-IIIA). El fibrinógeno circulante se une a su receptor en las plaquetas activadas, manteniendo a las plaquetas unidas en un proceso denominado *agregación*. Esta serie de acontecimientos se traduce en la formación de un tapón hemostático en el lugar de la lesión vascular. La serotonina y la histamina liberadas durante la activación contribuyen a la vasoconstricción local. Además de actuar de forma coordinada con la pared del vaso para formar el tapón plaquetario, las plaquetas proporcionan una superficie catalítica sobre la cual se organizan los factores de la coagulación para generar trombina a través de una sucesión de degradaciones enzimáticas. Por último, las proteínas contráctiles de las plaquetas y el citoesqueleto intervienen en la retracción del coágulo.

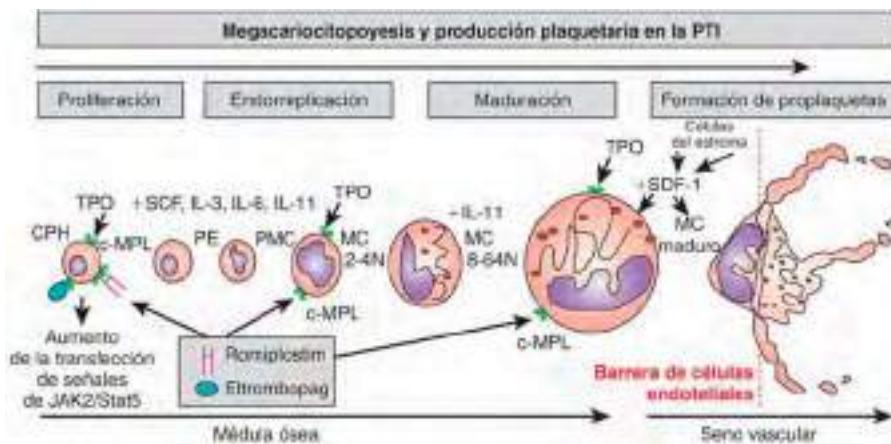


Fig. 511.1 Esquema de la megacariocitopoyesis y de la producción de plaquetas en la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). Las células precursoras hematopoyéticas (CPH) son movilizadas y los megacariocitos (MC) y los progenitores eritroides (PE) se acumulan junto a los progenitores-prefectores de MC (PMC), dando lugar a MC maduros, bajo control de la trombopoietina (TPO), y la actuación de quimiocinas, citocinas y factores de crecimiento, como el factor de células precursoras (SCF) y la interleucina (IL) 3, la IL-6 y la IL-11. La endoreplicación provoca cambios de la ploidía en los MC y en un aumento del número de cromosomas (hasta 64N). Los MC maduros emigran a la barrera de células endoteliales, delimitando el seno vascular, y, bajo la influencia del factor derivado del estroma (SDF-1), dan lugar a proplaquetas que protruyen en la circulación y producen grandes cantidades de plaquetas bajo determinantes hemodinámicos. Tras su administración terapéutica, el romiprostim y el eltrombopag acceden a la médula ósea y se unen a la TPO para estimular la megacariocitopoyesis y la producción de plaquetas. (De Nurden AT, Viallard JF, Nurden P: New-generation drugs that stimulate platelet production in chronic immune thrombocytopenic purpura, Lancet 373:1563, 2009.)

Tabla 511.1 Diagnóstico diferencial de la trombocitopenia en la infancia y la adolescencia

TROMBOCITOPENIAS DESTRUCTIVAS

Síndromes de consumo plaquetario primario

Trombocitopenias inmunitarias

PTI aguda y crónica

Enfermedades autoinmunitarias manifestadas como PTI crónica

Trombocitopenia cíclica

Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario y sus variantes

Lupus eritematoso sistémico

Síndrome de Evans

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos

Trombocitopenia inmunitaria asociada a neoplasias

Trombocitopenia asociada a la infección por el VIH

Trombocitopenia inmunitaria neonatal

Aloinmunitaria

Autoinmunitaria (p. ej., PTI materna)

Trombocitopenia inmunitaria inducida por fármacos (incluye la trombocitopenia inducida por heparina)

Púrpura postransfusional

Alergia y anafilaxia

Trombocitopenia postrasplante

Trombocitopenias no inmunitarias

Trombocitopenia de las infecciones

Bacteriemia o fungemia

Infección viral

Protozoos

Enfermedades microangiopáticas trombóticas

Síndrome hemolítico urémico

Eclampsia, síndrome HELLP

Púrpura trombocitopénica trombótica

Microangiopatía asociada al trasplante de médula ósea

Medicamentosa (quinina, etc.)

Trombocitopenias no inmunitarias (cont.)

Contacto entre plaquetas y materiales extraños

Cardiopatía congénita

Medicamentosa a través de efectos plaquetarios directos (ristocetina, protamina)

EvW de tipo 2B o EvW de tipo plaquetario

Síndromes de consumo combinado de plaquetas y fibrinógeno

Coagulación intravascular diseminada

Síndrome de Kasabach-Merritt

Linfohistiocitosis hemofagocítica (hereditaria o adquirida)

DEFECTOS EN LA PRODUCCIÓN PLAQUETARIA

Enfermedades hereditarias

Enfermedades adquiridas

Anemia aplásica

Síndrome mielodisplásico

Proceso infiltrativo medular (neoplasias)

Osteopetrosis

Estados de deficiencia nutricional (hierro, folato, vitamina B₁₂, anorexia nerviosa)

Trombocitopenia inducida por fármacos o radiación

Hipoxia neonatal o insuficiencia placentaria

SECUESTRO

Hiperesplenismo

Hipotermia

Quemaduras

EvW, enfermedad de von Willebrand; HELLP, hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y plaquetopenia; PTI, púrpura trombocitopénica inmunitaria; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

De Wilson DB: Acquired platelet defects. En Orkin SH, Fisher DE, Ginsberg D, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*, ed 8, Philadelphia, 2015, Saunders Elsevier (Box 34.1, p 1077).

TROMBOCITOPENIA

El recuento de plaquetas normal es de $150\text{--}450 \times 10^9/\text{l}$. La *trombocitopenia* consiste en la reducción de esta cifra a valores $<150 \times 10^9/\text{l}$, aunque no se observa una hemorragia clínicamente importante hasta que el recuento disminuye por debajo de $50 \times 10^9/\text{l}$. Las causas de la trombocitopenia son

la disminución de la producción, que puede ser de origen congénito o adquirido; el secuestro de las plaquetas en un bazo aumentado de tamaño o en otros órganos, y el aumento de la destrucción de plaquetas normales de causa inmunitaria o no inmunitaria (**tablas 511.1 y 511.2** y **fig. 511.2**) (v. cap. 502).

Tabla 511.2 Clasificación de las trombocitopenias fetales y neonatales*

ENFERMEDAD		ENFERMEDAD
Fetal	Trombocitopenia aloinmunitaria Infección congénita (p. ej., CMV, toxoplasma, rubéola, VIH) Aneuploidía (p. ej., trisomía 18, 13 o 21, triploidía, síndrome de Turner) Enfermedad autoinmunitaria (p. ej., PTI, LES) Enfermedad hemolítica grave por Rh Congénita/hereditaria (p. ej., síndromes de Wiskott-Aldrich, Noonan, Cornelia deLange, Jacobsen)	Trombosis (p. ej., aórtica, vena renal) Reemplazamiento de médula ósea (p. ej., leucemia congénita) Síndrome de Kasabach-Merritt Enfermedad metabólica (p. ej., acidemia propiónica y metilmalónica) Congénita/hereditaria (p. ej., TAR, T AMC)
Neonatal de aparición precoz (<72 h)	Insuficiencia placentaria (p. ej., PE, RCIU, diabetes) Asfixia perinatal Infección perinatal (p. ej., <i>Escherichia coli</i> , EGB, herpes simple) CID Trombocitopenia aloinmunitaria Enfermedad autoinmunitaria (p. ej., PTI, LES) Infección congénita (p. ej., CMV, toxoplasma, rubéola, VIH)	Neonatal de aparición tardía (>72 h) Sepsis de aparición tardía ECN Infección congénita (p. ej., CMV, toxoplasma, rubéola, VIH) Autoinmunitaria Síndrome de Kasabach-Merritt Enfermedad metabólica (p. ej., acidemia propiónica y metilmalónica) Congénita/hereditaria (p. ej., TAR, T AMC)

*Las enfermedades más frecuentes aparecen en negrita.

CID, coagulación intravascular diseminada; CMV, citomegalovirus; ECN, enterocolitis necrosante; EGB, estreptococo del grupo B; LES, lupus eritematoso sistémico; PE, preeclampsia; PTI, púrpura trombocitopenica idiopática; RCIU, retraso del crecimiento intrauterino; T AMC, trombocitopenia amegacariocítica congénita; TAR, trombocitopenia con ausencia de radios; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

De Roberts I, Murray NA: Neonatal thrombocytopenia: causes and management, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 88:F359-F364, 2003.

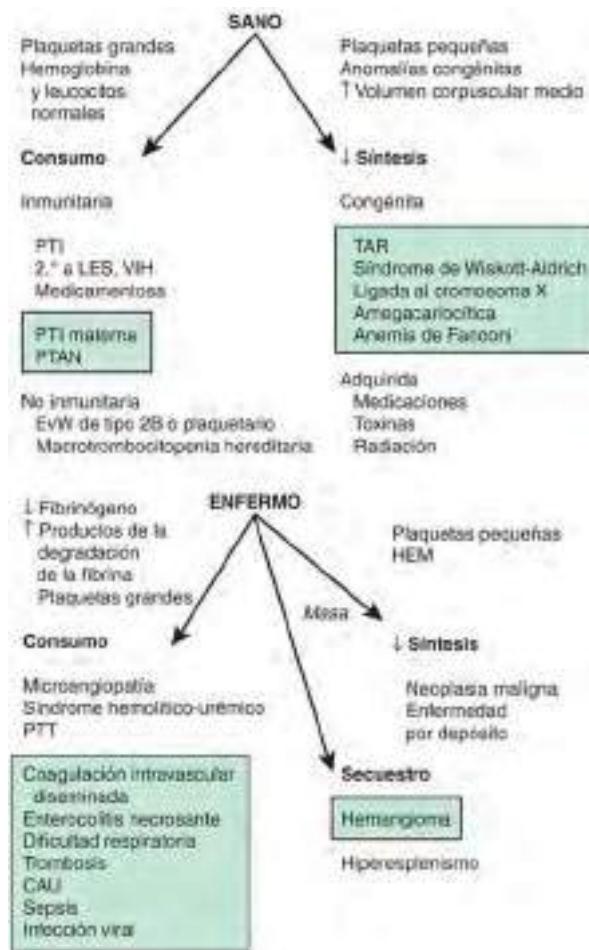


Fig. 511.2 Diagnóstico diferencial de los síndromes trombocitopénicos en la infancia. Los síndromes se separan inicialmente por su aparición clínica. Los mecanismos y las enfermedades frecuentes que producen dichos hallazgos se muestran en la parte inferior de la figura. Las enfermedades que afectan comúnmente a los neonatos se enumeran en los cuadros sombreados. CAU, catéter en arteria umbilical; EvW, enfermedad de von Willebrand; HEM, hepatosplenomegalia; LES, lupus eritematoso sistémico; PTAN, púrpura trombocitopenica aloinmunitaria neonatal; PTI, púrpura trombocitopénica inmunitaria idiopática; PTT, púrpura trombocitopénica trombótica; TAR, trombocitopenia con ausencia de radio. (De Scott JP: Bleeding and thrombosis. En Kliegman RM, editor: Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, Philadelphia, 1996, Saunders, p 849; y Kliegman RM, Marcdante KJ, Jenson HB, et al, editors: Nelson essentials of pediatrics, ed 5, Philadelphia, 2006, Elsevier/Saunders, p 716.)

511.1 Púrpura trombocitopénica idiopática (autoinmunitaria)

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

La causa más frecuente de una trombocitopenia de presentación aguda en un niño por lo demás normal es la púrpura trombocitopénica idiopática (autoinmunitaria) (PTI).

EPIDEMIOLOGÍA

Entre 1 y 4 semanas después de la exposición a una infección viral común, un pequeño número de niños (1 de cada 20.000) desarrolla un autoanticuerpo dirigido contra la superficie plaquetaria, que da lugar a la aparición aguda de un cuadro de trombocitopenia. En el 50-65% de los niños con PTI existen antecedentes de enfermedad viral reciente. El pico de edad se produce entre el 1.^{er} y el 4.^º año de vida, aunque puede producirse desde los primeros años de la infancia hasta la edad avanzada. En la infancia, la afectación es igual en ambos sexos. La PTI es más frecuente al final del invierno y la primavera, tras el pico estacional de enfermedades respiratorias virales.

PATOGENIA

No se conoce la diana antigenética exacta de la mayoría de estos anticuerpos en la PTI aguda infantil, aunque en la PTI crónica muchos pacientes presentan anticuerpos contra α IIb- β_3 y GPIb. Las plaquetas circulantes recubiertas de este autoanticuerpo son reconocidas por el receptor para Fc de los macrófagos esplénicos, que las fagocitan y las destruyen. La mayoría de las enfermedades virales comunes se han asociado a PTI, entre ellas la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB; v. cap. 281) y el VIH (v. cap. 302). La PTI asociada al VEB acostumbra a ser de corta duración y sigue la evolución de una mononucleosis infecciosa. La PTI asociada al VIH suele ser crónica. En algunos casos, la PTI se presenta en niños que sufren infección por *Helicobacter pylori* o raramente tras la vacunación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clásica de la PTI es la aparición brusca de petequias generalizadas y púrpura en un niño de 1 a 4 años previamente sano. Los padres suelen afirmar que el niño estaba bien el día anterior y que ahora está cubierto de hematomas y manchas violáceas. A menudo se encuentran hemorragias gingivales y de mucosas, sobre todo cuando la *trombocitopenia intensa* (recuento plaquetario $<10 \times 10^9/l$)). En general, existen antecedentes de una infección viral ocurrida 1-4 semanas antes del comienzo de la trombocitopenia. La exploración física es normal salvo por las petequias y la púrpura. *La esplenomegalia es rara, al igual que las adenopatías, el dolor óseo y la palidez*. En Reino Unido han propuesto un sistema de clasificación sencillo para caracterizar la gravedad de la hemorragia de la PTI en función de los síntomas y signos, no del recuento plaquetario, que se resume a continuación:

1. Asintomática.
2. Síntomas leves: equimosis y petequias, epistaxis leves ocasionales, muy poca interferencia con la vida normal.
3. Síntomas moderados: lesiones mucocutáneas más graves; epistaxis más importante y menorragia.
4. Síntomas graves: episodios hemorrágicos (menorragia, epistaxis, meleñas) que requieren transfusiones u hospitalización, los síntomas interfieren seriamente con la calidad de vida.

La presencia de hallazgos anormales, como hepatosplenomegalia, dolor óseo o articular, o adenopatías importantes, otras citopenias o malformaciones congénitas, sugiere otros diagnósticos (leucemia, síndromes). Cuando el comienzo es insidioso, sobre todo en un adolescente, adquiere mayor verosimilitud la posibilidad de una PTI crónica o de una enfermedad sistémica como, por ejemplo, un **lupus eritematoso sistémico** (LES).

EVOLUCIÓN

Las hemorragias graves son raras ($<3\%$ de casos en un estudio internacional extenso). En el 70-80% de los niños con PTI aguda, el trastorno remite de manera espontánea en los 6 meses siguientes. No parece que el tratamiento modifique la evolución natural de la enfermedad. Menos del 1% de los pacientes desarrollar **hemorragia intracranal** (HIC). Los defensores de una actitud intervencionista alegan que el objetivo del tratamiento precoz consiste en elevar el recuento plaquetario a valores $>20 \times 10^9/l$ y evitar la HIC. No existen pruebas de que el tratamiento evite las hemorragias graves. Aproximadamente, el 20% de los niños que presentan una PTI aguda evoluciona hacia una PTI crónica. El resultado/pronóstico puede relacionarse más

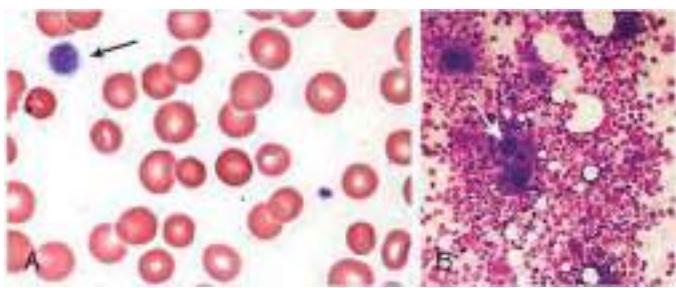


Fig. 511.3 Frotis sanguíneo y aspirado de médula ósea de un niño con púrpura trombocitopénica idiopática. **A**, El frotis sanguíneo muestra plaquetas grandes. **B**, El aspirado de la médula ósea muestra una gran cantidad de megacariocitos, muchos de los cuales son inmaduros. (De Blanchette V, Bolton-Maggs P: Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management, Pediatr Clin North Am 55:393-420, 2008, Fig 4, p 400.)

con la edad; es más probable que la PTI en los niños pequeños se resuelva mientras que el 50% de los casos de PTI en los adolescentes se cronifica.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Es frecuente una *trombocitopenia intensa* (recuento plaquetario $<20 \times 10^9/l$) con plaquetas de tamaño normal o aumentado, reflejo del aumento de recambio de plaquetas (fig. 511.3). En la PTI aguda, la concentración de hemoglobina y el recuento y la fórmula leucocitaria deben ser normales. En caso de epistaxis (hemorragia nasal) o menorragia intensas, la concentración de hemoglobina puede disminuir. El estudio de la médula ósea revela unas series eritrocitaria y granulocítica normales con un número de megacariocitos normal o aumentado. Algunos de estos pueden ser inmaduros debido al aumento de recambio de plaquetas. Las *indicaciones para realizar un aspirado/biopsia de la médula ósea* son un recuento o una fórmula leucocitaria anormales o una anemia inexplicada, además de los datos sugestivos de insuficiencia medular o neoplasia identificados en los antecedentes clínicos o en la exploración física y que también pueden indicar la necesidad de otros estudios analíticos. En las poblaciones de riesgo debe analizarse el VIH, sobre todo en los adolescentes sexualmente activos. El análisis de anticuerpos antiplaquetarios rara vez resulta útil en la PTI aguda. Si existe una anemia inexplicada, deberá hacerse una prueba de antiglobulina directa (Coombs) para descartar un **síndrome de Evans** (anemia hemolítica y trombocitopenia autoinmunitarias) (v. cap. 484). El síndrome de Evans puede ser idiopático o constituir un signo temprano de lupus eritematoso sistémico, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario o síndrome de inmunodeficiencia variable común. Se debe valorar la medición de ANA en los adolescentes, especialmente si tienen otras manifestaciones de LES (v. cap. 183).

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En los niños con aspecto sano y trombocitopenia moderada o intensa, otros parámetros sanguíneos normales y una exploración física normal, el diagnóstico diferencial es muy limitado y abarca la exposición a medicamentos que inducen la formación de anticuerpos, el secuestro esplénico debido a una hipertensión portal inadvertida hasta ese momento y, en raras ocasiones, un proceso aplásico inicial del tipo de la anemia de Fanconi (v. cap. 495). Además de los síndromes que cursan con trombocitopenia (v. cap. 511.8), como el síndrome de trombocitopenia con ausencia de radios (TAR) y la trombocitopenia relacionada con el MYH9, casi todos los trastornos medulares que interfieren con la producción de plaquetas terminan induciendo anomalías de la síntesis de eritrocitos y leucocitos, por lo que se manifiestan como alteraciones del hemograma. Los procesos asociados a un aumento de la destrucción no inmunitaria de las plaquetas suelen ser enfermedades sistémicas graves con signos clínicos evidentes, como **síndrome hemolítico urémico** (SHU) y **coagulación intravascular diseminada** (CID) (v. fig. 511.2 y tabla 510.1 en cap. 510). Los pacientes que reciben tratamiento con heparina pueden desarrollar una trombocitopenia inducida por heparina. La esplenomegalia aislada debe hacer pensar en la posibilidad de un hiperesplenismo debido a una hepatopatía o a una trombosis de la vena porta. La trombocitopenia autoinmunitaria puede ser una manifestación inicial de un LES, de una infección por el VIH, de la inmunodeficiencia variable común o, más rara vez, de un linfoma o un síndrome linfoproliferativo autoinmunitario. En los varones jóvenes con trombocitopenia y plaquetas *pequeñas* debe sospecharse un síndrome de

Tabla 511.3

Opciones de tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)

	VENTAJAS	INCONVENIENTES	COSTE
Observación	No expone al paciente a medicamentos innecesarios	Puede aumentar la ansiedad de padres y médicos	Relativamente económica
IGIV	Respuesta rápida en la mayor parte de los casos	Administración i.v., efectos adversos	Costosa
Corticoesteroides	Orales, eficaces en el 70-80% de los pacientes, efectos adversos mínimos con ciclos cortos	Efectos adversos, es posible que no afecten a la evolución a largo plazo	Económicos
Rituximab	Remisión a largo plazo en el 40-60% de los pacientes	Administración i.v., inmunodepresión, posibilidad de reactivación de hepatitis	Muy costoso
Esplenectomía	Curativa en el 80% de los pacientes	Requiere cirugía y anestesia, riesgo de infección durante toda la vida	Costosa
Agonistas del receptor de la trombopoyetina	Posibilidad de administración oral, respuesta en el 40-60% de los pacientes	No curativos, habitualmente necesarios a largo plazo, pueden producir elevación de las enzimas hepáticas	Muy costosos

i.v., intravenoso; IGIV, immunoglobulina intravenosa.

Adaptada de Flood VH, Scott JP: Bleeding and thrombosis. En Kliegman R, Lye P, Bordini B, et al, editors: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis*, Philadelphia, 2017, Saunders Elsevier.

Wiskott-Aldrich, especialmente en los que tienen antecedentes de eczema e infecciones de repetición (v. cap. 152.2).

TRATAMIENTO

Existen diversas opciones terapéuticas (tabla 511.3), pero no hay pruebas que demuestren que el tratamiento modifique la evolución clínica de la PTI ni a corto ni a largo plazo. Muchos pacientes con PTI de reciente aparición presentan síntomas leves, con hallazgos limitados a petequias y púrpura cutánea, a pesar de presentar trombocitopenia grave. Si se comparan los pacientes tratados con controles no tratados, parece que el tratamiento podría inducir una elevación más rápida del recuento plaquetario hasta una cifra teóricamente segura $>20 \times 10^9/l$, aunque no existen datos que indiquen que el tratamiento precoz evite la HIC. Los anticuerpos antiplaquetarios se unen a las plaquetas transfundidas igual que a las autólogas. Por tanto, la transfusión de plaquetas suele estar contraindicada en la PTI, salvo en presencia de una hemorragia potencialmente mortal. Las opciones terapéuticas iniciales de la PTI son las siguientes:

1. Para pacientes con síntomas mínimos, leves y moderados no se precisa otro tratamiento más que la educación y el asesoramiento de la familia y el paciente. Este abordaje recalca la naturaleza habitualmente benigna de la PTI y evita los altibajos terapéuticos que resultan una vez iniciado el tratamiento. Además, es mucho menos costoso y los efectos adversos son mínimos. Las directrices de la American Society of Hematology recomiendan la observación en niños que tienen *solo* síntomas hemorrágicos leves, como hematomas o petequias.
2. Tratamiento con IGIV o corticoesteroides, particularmente en niños que presentan hemorragia *mucocutánea*. Según afirman las recomendaciones de la American Society of Hematology: «se debería emplear una dosis única de IGIV [immunoglobulinas intravenosas] (0,8-1 g/kg) o un ciclo corto de corticoesteroides como tratamiento de primera línea». Las IGIV en dosis de 0,8-1 g/kg/día durante 1 o 2 días inducen una elevación rápida del recuento plaquetario (en general, $>20 \times 10^9/l$) que en el 95% de los pacientes ocurre en 48 horas. Las IGIV parecen inducir su respuesta al disminuir la fagocitosis mediada por Fc de las plaquetas recubiertas por anticuerpos. El tratamiento con IGIV es caro y hay que dedicar mucho tiempo a su administración. Además, con mucha frecuencia, tras las infusiones de IGIV se producen cefaleas y vómitos que pueden indicar una meningitis aséptica inducida por las IGIV.
3. El tratamiento con corticoesteroides se lleva empleando muchos años en la PTI aguda y crónica en adultos y niños. Parece que las dosis de prednisona de 1-4 mg/kg/24 h inducen un aumento más rápido de las plaquetas que en los pacientes con PTI no tratados. Se suele mantener este tratamiento con corticoesteroides durante un ciclo corto hasta que se consiga un recuento de plaquetas superior a $20 \times 10^9/l$ para evitar los efectos secundarios a largo plazo de estos fármacos, sobre todo retraso del crecimiento, diabetes mellitus y osteoporosis.

Todos estos medicamentos pueden usarse para tratar las exacerbaciones de la PTI, que habitualmente aparecen varias semanas después del ciclo inicial de tratamiento. En el caso especial de la HIC se han empleado numerosas modalidades terapéuticas, como la transfusión de plaquetas, las IGIV, los

corticoesteroides a dosis elevadas y la evaluación precoz por parte de los servicios de cirugía general y neurocirugía.

No existe consenso sobre el tratamiento de la PTI aguda infantil, excepto en el caso de los pacientes con hemorragias importantes (menos del 5% de los niños con PTI), que deben ser tratados. La hemorragia intracranal es rara y, debido a su propia rareza, no hay pruebas de que el tratamiento reduzca realmente su incidencia. En concreto, la *hemorragia mucosa* es la que tiene más capacidad de predecir una hemorragia grave.

En la PTI, la **esplenectomía** debe reservarse para 2 circunstancias: 1) los niños mayores (≥ 4 años) con PTI grave de más de 1 año de duración (PTI crónica) cuyos síntomas no pueden controlarse fácilmente con el tratamiento y 2) los casos en que una hemorragia potencialmente mortal (HIC) complica una PTI aguda y no es posible corregir con rapidez el recuento plaquetario con transfusiones de plaquetas, IGIV y corticoesteroides. La esplenectomía conlleva un riesgo de por vida de infecciones fulminantes causadas por microorganismos encapsulados, aumento del riesgo de trombosis y la posibilidad de desarrollar una hipertensión pulmonar en la vida adulta. Como alternativa a la esplenectomía se ha empleado **rituximab** como indicación no incluida en la ficha técnica para el tratamiento de la PTI crónica en niños. En el 30-40% de estos este fármaco ha inducido una remisión parcial o completa. También se han utilizado agonistas del receptor de la trombopoyetina para aumentar el recuento plaquetario y están aprobados en pediatría.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA AUTOINMUNITARIA CRÓNICA

Alrededor del 20% de los pacientes que sufren una PTI aguda presenta una trombocitopenia persistente durante más de 12 meses; en estos casos se habla de PTI crónica. Pasado ese tiempo, debe hacerse una reevaluación detallada de las enfermedades asociadas, sobre todo de las de tipo autoinmunitario (p. ej., LES), y de las infecciones crónicas (p. ej., VIH), así como de otras causas no inmunitarias de trombocitopenia crónica, como la enfermedad de von Willebrand de tipo 2B y tipo plaquetario, la trombocitopenia ligada al cromosoma X, el síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, el síndrome de inmunodeficiencia variable común, la macrotrombocitopenia autosómica y el síndrome de Wiskott-Aldrich (también ligado al cromosoma X). Se debe descartar la presencia de una infección coexistente por *H. pylori*, y tratarla en caso de existir. El tratamiento tiene como objetivo controlar los síntomas y evitar las hemorragias graves. En la PTI, el lugar fundamental de síntesis de los anticuerpos antiplaquetarios y de destrucción de las plaquetas es el bazo. Por tanto, la esplenectomía induce una remisión completa de la enfermedad en el 64-88% de los niños con PTI crónica, lo que debe contrapesarse con el riesgo de infecciones fulminantes postesplenectomía que persiste durante toda la vida. En la decisión suelen influir otros aspectos de la forma de vida, así como la facilidad con la que el niño pueda ser controlado mediante el tratamiento médico con IGIV, corticoesteroides, anti-D i.v. o rituximab. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha aprobado dos nuevos fármacos eficaces que actúan estimulando la trombopoyesis, **romipristim** y **eltrombopag** (v. fig. 511.1) para el tratamiento de adultos y niños con PTI crónica. Aunque estos fármacos no actúan sobre el mecanismo de acción de la PTI, el aumento del recuento plaquetario puede ser suficiente

para compensar el incremento de la destrucción y permitir que se resuelva la hemorragia y mantener un recuento plaquetario mayor de $50 \times 10^9/l$.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

511.2 Trombocitopenia inducida por fármacos

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Varios fármacos producen trombocitopenia inmunitaria, debida bien a un proceso inmunitario, bien a una lesión de los megacariocitos. Algunos fármacos habituales usados en pediatría que producen trombocitopenia son el ácido valproico, la fenitoína, la carbamacepina, las sulfamidas, la vancomicina y la trimetoprima-sulfametoaxazol. La trombocitopenia inducida por la heparina (y, más rara vez, la trombosis asociada) no es frecuente en este grupo de edad, aunque puede producirse cuando, tras la exposición a la heparina, el paciente desarrolla un anticuerpo dirigido contra el complejo heparina/factor plaquetario 4. El tratamiento recomendado de la trombocitopenia inducida por heparina incluye inhibidores directos de la trombina, como argatrobán o danaparoides, y la retirada de todas las fuentes de heparina, incluyendo los lavados de las vías.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

511.3 Destrucción plaquetaria no inmunitaria

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Los síndromes de CID (v. cap. 510), el SHU (v. caps. 538.5) y la púrpura trombocitopénica trombótica (v. cap. 511.5) comparten el cuadro hematológico de la microangiopatía trombótica, consistente en destrucción de hematíes y desarrollo de una trombocitopenia de consumo debida al depósito de fibrina y plaquetas en la microvascularización. La anemia hemolítica microangiopática se caracteriza por el hallazgo de fragmentos de hematíes, con células en casco, esquistocitos, esferocitos y células espiculadas.

511.4 Síndrome hemolítico urémico

Véase el capítulo 538.5

511.5 Púrpura trombocitopénica trombótica

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es una infrecuente microangiopatía trombótica caracterizada por la pentada de fiebre, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, alteración de la función renal y manifestaciones del sistema nervioso central (SNC), clínicamente similar al SHU (tabla 511.4). Aunque puede ser congénita, generalmente se presenta en adultos y ocasionalmente en adolescentes. La trombosis de la microvascularización del SNC produce signos neurológicos sutiles que varían desde cambios del estado de ánimo y la orientación hasta afasia, ceguera y convulsiones. Las manifestaciones iniciales a menudo son inespecíficas

(debilidad, dolor, vómitos). El diagnóstico rápido del cuadro es esencial. Los estudios analíticos proporcionan claves diagnósticas importantes y muestran una anemia hemolítica microangiopática caracterizada por la morfología anormal de los hematíes con esquistocitos, esferocitos y células en casco, y elevación del recuento reticulocitario junto a trombocitopenia. Los estudios de coagulación no suelen resultar diagnósticos. Las concentraciones de urea y creatinina séricas se encuentran elevadas en algunas ocasiones. El **tratamiento** de la PTT adquirida consiste en la plasmaféresis (recambio de plasma), que resulta efectiva en el 80-95% de los pacientes. El tratamiento mediante plasmaféresis se debería iniciar en función de la trombocitopenia y de la anemia hemolítica microangiopática, incluso en ausencia de otros síntomas. El rituximab, la esplenectomía y los corticoesteroides se reservan para los casos refractarios. El *caplacizumab*, una immunoglobulina humanizada anti-FvW, bloquea la interacción de los multímeros de FvW ultragrandes con las plaquetas y puede llevar a la resolución rápida de la PTT aguda.

La mayoría de los casos de PTT se deben a una **deficiencia** mediada por autoanticuerpos de ADAMTS 13 (una desintegrina y metaloproteína con un miembro con un motivo de la trombospondina 13 de tipo 1) que es responsable de la separación de los multímeros del FvW de alto peso molecular, que parece tener una participación esencial en la evolución de la microangiopatía trombótica (fig. 511.4). Por el contrario, las concentraciones de metaloproteína suelen ser normales en el SHU. Una **deficiencia congénita** de la metaloproteína produce casos familiares raros de PTT/SHU, que suelen manifestarse como episodios recurrentes de trombocitopenia y anemia hemolítica, con o sin cambios neurológicos, que a menudo se presentan en la infancia tras una enfermedad concomitante. En casos raros de PTT familiar, también se han observado alteraciones del sistema del complemento. La deficiencia de ADAMTS 13 puede tratarse mediante infusiones repetidas de plasma fresco congelado.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

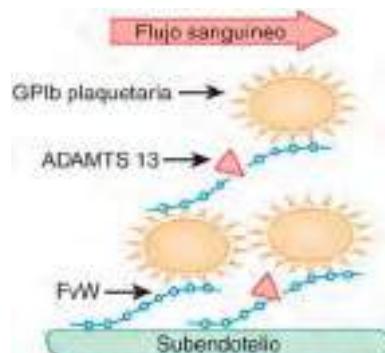


Fig. 511.4 Patogenia de la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). Los multímeros de factor de von Willebrand (FvW) facilitan la adhesión de las plaquetas al espacio subendotelial uniéndose al tejido conjuntivo expuesto y después a la glucoproteína plaquetaria Ib (GPIb). En la sangre en movimiento, la tensión de cizallamiento despliega los multímeros de FvW ultragrandes en el trombo rico en plaquetas y permite que ADAMTS 13 escinda un enlace Tyr-Met específico en el segundo de los tres dominios A de las subunidades del FvW. La escisión reduce el tamaño de los multímeros de FvW y limita el crecimiento del trombo. Cuando no hay ADAMTS 13, continúa la acumulación de plaquetas dependiente del FvW y finalmente da lugar a trombosis microvascular y PTT. (Por cortesía del Dr. J. Evan Sadler, Universidad de Washington.)

Tabla 511.4 Deficiencia de ADAMTS 13 y púrpura trombocitopénica trombótica

ENFERMEDAD	FISIOPATOLOGÍA	HALLAZGOS DE LABORATORIO	TRATAMIENTO
Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)	Adquirida: Ac contra ADAMTS 13 Congénita: producción inadecuada de ADAMTS 13	Ac contra ADAMTS 13 ADAMTS 13 <10%	Adquirida: plasmaféresis con plasma Congénita: infusiones de plasma periódicas

La PTT autoinmunitaria puede ser transitoria, recurrente, medicamentosa (ticlopidina, clopidogrel) o puede verse en algunos casos de PTT asociados a la gestación. Las mutaciones de ADAMTS 13 suelen ser familiares y se asocian a PTT crónica recidivante.

511.6 Síndrome de Kasabach-Merritt

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Véase también el capítulo 669.

La asociación de un hemangioma gigante con una coagulación intravascular localizada que produce trombocitopenia e hipofibrinogenemia recibe el nombre de *síndrome de Kasabach-Merritt*. La localización del hemangioma es evidente en la mayoría de los pacientes, pero los hemangiomas de situación retroperitoneal o intraabdominal pueden precisar estudios de imagen para identificarlos. En el interior del hemangioma se produce un atrapamiento de plaquetas con activación de la coagulación, consumo de fibrinógeno y generación de productos de degradación de la fibrina (fibrinógeno). Las malformaciones arteriovenosas en el interior de las lesiones pueden provocar una insuficiencia cardíaca. Desde el punto de vista anatopatológico, el síndrome de Kasabach-Merritt aparece con mayor frecuencia como resultado de un hemangioendotelioma kaposiforme o un hemangioma en penacho y no como un hemangioma simple. Las extensiones de sangre periférica revelan alteraciones microangiopáticas. Para tratar este síndrome se han utilizado varios tipos de tratamientos, como el propranolol, la extirpación quirúrgica (cuando es posible), la fotoocoagulación con láser, los corticoesteroides en dosis altas, la radioterapia local, los fármacos antiangiogénicos como el interferón α_2 y la vincristina. Con el tiempo, la mayoría de los pacientes en los que el síndrome se manifiesta en la lactancia evolucionan hacia la regresión del hemangioma. Un ensayo terapéutico con antifibrinolíticos y ácido ϵ -aminocaproico o anticoagulación con heparina de bajo peso molecular puede ser útil en algunos casos para mejorar la coagulopatía.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

511.7 Secuestro

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Los pacientes con esplenomegalia masiva desarrollan trombocitopenia, pues el bazo actúa como una esponja para las plaquetas y las secuestra en grandes cantidades. La mayoría de los casos desarrolla también una leucopenia y una anemia ligera. Los pacientes con trombocitopenia causada por secuestro esplénico deben ser estudiados con el fin de establecer la etiología de la esplenomegalia, que puede ser infecciosa, inflamatoria, infiltrativa, neoplásica, obstructiva y hemolítica.

511.8 Síndromes trombocitopénicos congénitos

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Véase la tabla 511.2.

La **trombocitopenia amegacariocítica congénita (TAMC)** suele manifestarse en los primeros días o semanas de vida con petequias y púrpura causadas por una intensa trombocitopenia. La TAMC se debe a un raro defecto de la hematopoyesis causado por una mutación en el receptor de TPO de las células pluripotenciales (MPL). Salvo los hallazgos de la piel y las mucosas, la exploración física es normal. El estudio de la médula ósea muestra una ausencia de megacariocitos. Los pacientes suelen progresar con el paso del tiempo hacia una insuficiencia medular (aplasia). El trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH) es curativo.

El síndrome de **trombocitopenia con ausencia de radios (TAR)** consiste en trombocitopenia (ausencia o hipoplasia de megacariocitos) que se manifiesta en las primeras etapas de la lactancia, con anomalías bilaterales del radio de gravedad variable, que oscilan desde leves modificaciones hasta un importante acortamiento del miembro (**fig. 511.5**). Muchos de estos niños tienen también otras malformaciones esqueléticas del cúbito, el radio y las extremidades inferiores. Los pulgares están presentes. La intolerancia a la lactancia artificial con leche de vaca (presente en el 50% de los casos) puede complicar el tratamiento, puesto que induce hemorragias gastrointestinales, mayor trombocitopenia, eosinofilia y reacción leucemoide. La trombocitopenia de este síndrome suele remitir a lo largo de los primeros años de vida. La base molecular del síndrome TAR se relaciona con *RBM8A*. Se han descrito algunos pacientes con un síndrome de **trombocitopenia amegacariocítica con sinostosis radiocubital** debido a una mutación del gen *HOXA11*. A diferencia del síndrome TAR, esta mutación produce aplasia medular.

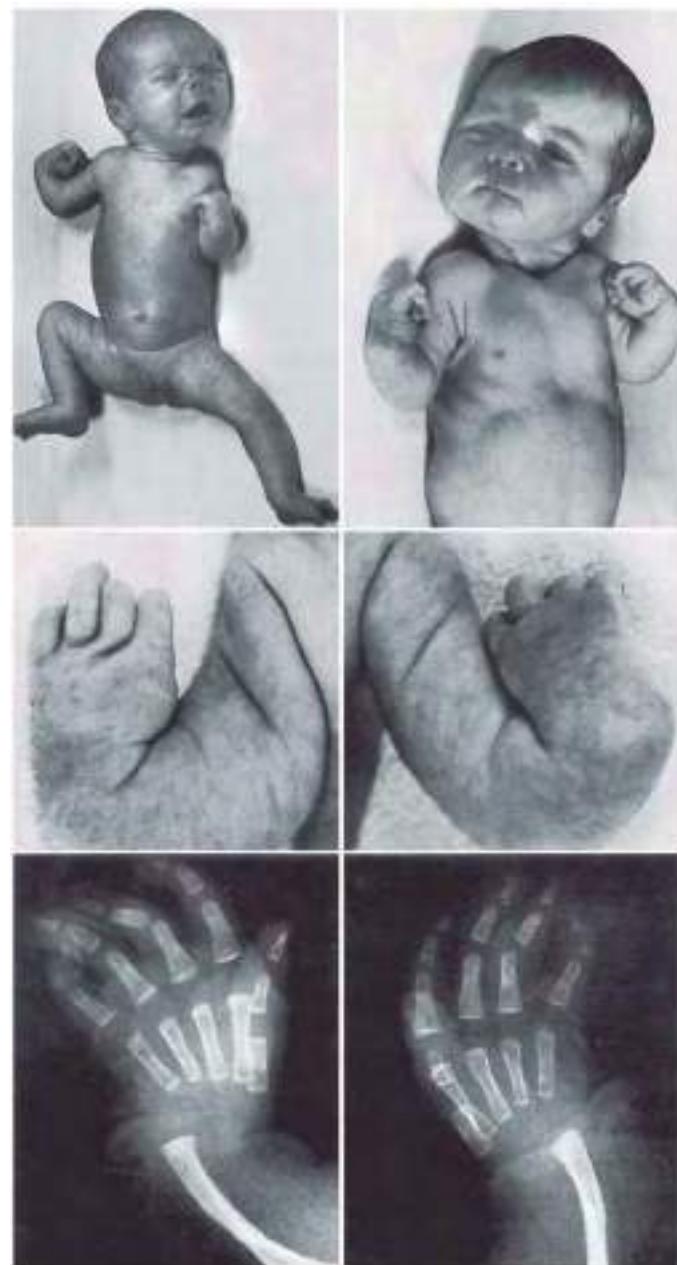


Fig. 511.5 Recién nacido primogénito de padres jóvenes y sanos, con síndrome de TAR de expresión completa, con trombocitopenia, hipereosinofilia y anemia. Se observa la hipoplasia del húmero distal y de las cinturas escapulares, la displasia bilateral de cadera, el pie calcáneo leve y la clinodactilia de ambos meñiques. El paciente presentaba alergia importante a la leche de vaca, manifestada por un cuadro de diarrea, vómitos, pérdida de peso y disminución del recuento plaquetario, por lo que fue obligatorio suprimir la leche de vaca de la dieta. Se observa también un puente nasal deprimido persistente y el desarrollo de piernas muy arqueadas. (De Wiedemann H-R, Kunze J, Grosse F-R, editors: Clinical syndromes, ed 3, [traducción inglesa], London, 1997, Mosby-Wolfe, p 430.)

El **síndrome de Wiscott-Aldrich (SWA)** se caracteriza por trombocitopenia con plaquetas diminutas, eczema e infecciones de repetición como consecuencia de una deficiencia inmunitaria (v. cap. 152.2). Se hereda como un trastorno ligado al cromosoma X y ya se ha secuenciado el gen responsable. Parece que la proteína WAS desempeña una función esencial en la regulación de la arquitectura del citoesqueleto, tanto de las plaquetas como de los linfocitos T en respuesta a las señales celulares mediadas por un receptor. Esta proteína es común a todas las células hematopoyéticas. El estudio molecular de las familias con trombocitopenia ligada al

cromosoma X demostró que muchos de sus miembros afectados tienen una mutación puntual en el gen *WAS*, mientras que los pacientes con la manifestación florida del SWA presentan delecciones de grandes genes. El estudio de la médula ósea demuestra que el número de megacariocitos es normal, aunque su forma es muy abigarrada. La semivida de las plaquetas transfundidas es, asimismo, normal. La esplenectomía suele corregir la trombocitopenia, lo que indica una destrucción acelerada de las plaquetas formadas por el enfermo. Tras la esplenectomía, estos pacientes corren mayores riesgos de infecciones fulminantes y necesitan profilaxis antibiótica contra los microorganismos encapsulados durante el resto de su vida. Alrededor del 5-15% de los pacientes con SWA desarrolla neoplasias malignas linforreticulares. Un TCHP exitoso cura el SWA. La **macro-trombocitopenia ligada al cromosoma X y la diseritropoyesis** se han relacionado con mutaciones del gen *GATA1*, un factor de transcripción eritroide y megacariocítico.

La **trombocitopenia relacionada con el gen MYH9** abarca diversos síndromes de trombocitopenia hereditaria (p. ej., síndromes de Sebastian, Epstein, May-Hegglin y Fechner), que se caracterizan por macrotrombocitopenia autosómica dominante, cuerpos de inclusión en los neutrófilos y diferentes alteraciones físicas, como sordera neurosensorial, nefropatía y patologías oculares. Todos estos síndromes se deben a diferentes mutaciones en el gen *MYH9* (cadena pesada de la miosina IIa no muscular). La trombocitopenia suele ser leve y no es progresiva. Otros pacientes con macrotrombocitopenia de herencia recesiva presentan alteraciones en el cromosoma 22q11. Las mutaciones en el gen de la glucoproteína Ib β , un componente esencial del receptor plaquetario del FvW, pueden provocar un **síndrome de Bernard-Soulier** (v. cap. 511.13).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

511.9 Trombocitopenia neonatal

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Véase también el capítulo 124.4.

En los recién nacidos, la trombocitopenia rara vez se debe a un trastorno primario de la megacariocitopoyesis. Habitualmente se debe a una enfermedad sistémica o al paso de anticuerpos maternos dirigidos contra las plaquetas fetales (v. tabla 511.2). La trombocitopenia neonatal suele asociarse a infecciones virales congénitas, sobre todo a rubéola y citomegalovirus; a infecciones por protozoos (p. ej., toxoplasmosis); a sífilis y a otras infecciones bacterianas perinatales, en especial las causadas por bacilos gramnegativos. La trombocitopenia asociada con la CID puede ser responsable de graves hemorragias espontáneas. La combinación de trombocitopenia intensa y hallazgos abdominales anormales es frecuente en la enterocolitis necrosante y en otras causas de necrosis intestinal. La trombocitopenia en un niño obliga a descartar patógenos virales y bacterianos.

La trombocitopenia mediada por anticuerpos en el recién nacido se debe al paso transplacentario de anticuerpos maternos dirigidos contra las plaquetas fetales. La **púrpura trombocitopénica neonatal aloinmunitaria (PTNA)** es consecuencia del desarrollo de anticuerpos maternos contra los antígenos de las plaquetas fetales heredados del padre y reconocidos como extraños por el sistema inmunitario de la madre. Es el equivalente plaquetario de la *incompatibilidad Rh del recién nacido*. La incidencia de PTNA es de 1/4.000-5.000 nacidos vivos. Las manifestaciones clínicas consisten en el desarrollo de petequias y púrpura generalizada pocos días después del nacimiento en un niño aparentemente sano. Los estudios analíticos revelan un recuento plaquetario materno normal, con trombocitopenia moderada o intensa en el recién nacido. La investigación detallada de los antecedentes maternos no logra hallar indicios de trombocitopenias anteriores. Hasta el 30% de los lactantes con PTNA grave sufre HIC, que pueden ser prenatales o perinatales. A diferencia de lo que sucede en la enfermedad Rh, puede producirse ya una trombocitopenia grave en el primer embarazo y los posteriores a menudo tienen una afectación más grave que el primero.

El **diagnóstico** de PTNA depende de la demostración de los aloanticuerpos maternos dirigidos contra las plaquetas del padre. Los aloantígenos diana pueden identificarse con estudios especiales. La causa más frecuente es la incompatibilidad para el aloantígeno plaquetario HPA-1a. Se han

identificado polimorfismos específicos de ADN que permiten un estudio prenatal para identificar embarazos de riesgo. El diagnóstico diferencial de la PTNA debe establecerse con el paso transplacentario de autoanticuerpos antiplaquetarios maternos (PTI materna) y, lo que es más frecuente, con infecciones virales y bacterianas.

El **tratamiento** de la PTNA consiste en la administración de IGIV a la madre antes del parto. El tratamiento suele iniciarse en el segundo trimestre y se mantiene durante el resto de la gestación. El control del recuento plaquetario fetal puede hacerse en muestras de sangre del cordón umbilical obtenidas por vía percutánea. El parto debe hacerse por cesárea. Tras el nacimiento, si persiste una trombocitopenia grave, la transfusión de una unidad de plaquetas que comparten los aloantígenos maternos (p. ej., plaquetas maternas lavadas) elevará el recuento plaquetario hasta cifras que proporcionen una hemostasia eficaz. Sin embargo, es más probable que se disponga rápidamente de una transfusión de plaquetas de donantes aleatorios. Algunos centros disponen de unidades que pueden carecer de los antígenos implicados con más frecuencia. Cuando una mujer tiene un hijo afectado, el consejo genético es esencial para informar a los padres del elevado riesgo de trombocitopenia en los embarazos siguientes.

Los niños nacidos de madres con púrpura trombocitopénica idiopática (**PTI materna**) corren menor riesgo de hemorragia grave que los que nacen con PTNA, pero también pueden presentar una trombocitopenia intensa. El recuento plaquetario previo de la madre podría tener cierto valor predictivo, ya que una trombocitopenia materna grave antes del parto parece asociarse a mayor riesgo de trombocitopenia fetal. En las madres a las que se ha practicado una esplenectomía por PTI, el recuento plaquetario puede ser normal, pero ello no permite predecir si el niño desarrollará trombocitopenia o no.

El **tratamiento** consiste en la administración prenatal de corticoesteroides a la madre y de IGIV y, a veces, corticoesteroides al recién nacido tras el parto. La trombocitopenia en un lactante, tanto si se debe a una PTNA como a una PTI materna, suele ceder en un intervalo de 2-4 meses a partir del nacimiento. El periodo de mayor riesgo es el perinatal inmediato.

En el periodo neonatal a veces se presentan dos síndromes congénitos de insuficiencia en la producción plaquetaria. En la **TAMC**, el neonato presenta petequias y púrpura después del nacimiento. El resto de la exploración es normal. Hay ausencia de megacariocitos en la médula ósea. Este síndrome se debe a una mutación del receptor de la TPO de los megacariocitos que es esencial para el desarrollo de todas las líneas celulares hematopoyéticas. A veces se desarrolla pancitopenia y el tratamiento curativo es el TCHP. El **síndrome TAR** consiste en trombocitopenia que aparece en los primeros meses de vida con anomalías bilaterales de los radios de intensidad variable: desde alteraciones leves hasta acortamiento marcado de los miembros. Con frecuencia remite a lo largo del primer año de vida (v. cap. 511.8 y fig. 511.4).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

511.10 Trombocitopenia secundaria a enfermedades adquiridas que disminuyen la producción

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Las alteraciones de la médula ósea que inhiben la megacariopoyesis suelen afectar a la producción de eritrocitos y leucocitos. Las enfermedades infiltrativas como las neoplasias, como la leucemia linfoblástica aguda, la histiocitosis, los linfomas y las enfermedades de depósito, suelen producir signos demostrables en la exploración física (adenopatías, hepatosplenomegalia, tumores) o en el recuento de leucocitos y hematíes. Los procesos aplásicos pueden presentarse como trombocitopenias aisladas, pero son más comunes las alteraciones diversas del hemograma (leucopenia, neutropenia, anemia o macrocitosis). Los niños con anemia aplásica constitucional (anemia de Fanconi) suelen (no siempre) mostrar alteraciones en la exploración, entre ellas las anomalías del radio, otras malformaciones esqueléticas, talla corta, microcefalia e hiperpigmentación. Cuando la trombocitopenia se asocia a anomalías en la exploración física o en las demás líneas celulares sanguíneas, está indicado el estudio de la médula ósea.

511.11 Alteraciones de la función plaquetaria

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

No hay ninguna prueba sencilla y fiable que permita detectar una función plaquetaria anormal. En el pasado se ha utilizado el tiempo de hemorragia y el analizador de la función plaquetaria (PFA-100), pero ninguno de ellos tiene una sensibilidad o una especificidad suficiente para confirmar o descartar un defecto en las plaquetas. El tiempo de hemorragia mide la interacción entre las plaquetas y las paredes de los vasos sanguíneos, por lo que se ve afectado tanto por el recuento plaquetario como por la función plaquetaria. El valor predictivo del tiempo de hemorragia es dudoso porque depende de otros factores, entre los cuales se cuentan la habilidad del técnico y la cooperación del paciente, lo que a menudo supone un reto con los lactantes o los niños pequeños. El PFA-100 mide la adherencia-agregación plaquetaria en la sangre total bajo cizallamiento elevado, cuando se expone a colágeno-epinefrina o colágeno-ADP. Los resultados se expresan como tiempo de cierre en segundos. La utilización del PFA-100 como prueba de detección selectiva sigue siendo un tema controvertido y, al igual que el tiempo de hemorragia, carece de especificidad. En pacientes con antecedentes de hemorragias indicativas de enfermedad de von Willebrand o de una alteración de la función plaquetaria, se deben realizar estudios específicos del FvW y de la función plaquetaria con independencia de los resultados del tiempo de hemorragia o del PFA-100.

La función plaquetaria se mide en el laboratorio clínico con un medidor de la agregación (agregómetro). Para ello se añade un agonista como el colágeno, el ADP, la ristocetina, la epinefrina, el ácido araquidónico y la trombina (o el péptido receptor de la trombina) a un plasma rico en plaquetas y, con una máquina automática, se mide el agrupamiento de las plaquetas a lo largo del tiempo. Simultáneamente, otros instrumentos miden la liberación del contenido de los gránulos de las plaquetas activadas, por ejemplo el ATP. De esta forma pueden valorarse al mismo tiempo la capacidad de agregación de las plaquetas y su actividad metabólica. Cuando se estudia a un paciente por una posible disfunción de plaquetas, es esencial excluir la contribución de agentes exógenos y realizar el estudio, siempre que sea posible, tras haber retirado toda la medicación durante 2 semanas. A menudo se necesita una evaluación adicional mediante citometría de flujo o pruebas moleculares para establecer un diagnóstico más definitivo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

511.12 Trastornos adquiridos de la función plaquetaria

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Varias enfermedades sistémicas se asocian a alteraciones funcionales de las plaquetas y, de ellas, las más frecuentes son las hepatopatías, las enfermedades renales (uremia) y las que producen cantidades aumentadas de productos de degradación de la fibrina. A menudo, estas alteraciones prolongan el tiempo de hemorragia y suelen asociarse a otras anomalías del mecanismo de la coagulación. *El aspecto más importante del tratamiento es el dirigido a la enfermedad primaria.* Si ello no es posible, las infusiones de desmopresina ayudarán a controlar la hemostasia y a corregir el tiempo de hemorragia. En algunos casos, las transfusiones de plaquetas, la administración de crioprecipitado o ambas también han logrado mejorar la hemostasia.

Son muchos los fármacos que alteran la función de las plaquetas y, de ellos, el más utilizado en los adultos es el *ácido acetilsalicílico*, que acetila de manera irreversible la enzima ciclooxygenasa, que es esencial para la formación de tromboxano A₂. Este fármaco suele producir una disfunción de plaquetas moderada que se acentúa en presencia de otras alteraciones del mecanismo hemostático. Entre los fármacos utilizados con frecuencia en los niños que alteran la función de las plaquetas se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el ácido valproico y la penicilina en dosis altas. Los fármacos que bloquean el receptor de ADP plaquetario (clopidogrel), el antagonista del receptor αIIb-β₃, así como el ácido acetilsalicílico, son fármacos específicos que inhiben la función plaquetaria con fines terapéuticos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

511.13 Alteraciones congénitas de la función plaquetaria

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Los defectos graves de la función de las plaquetas suelen manifestarse como petequias y púrpura poco después del nacimiento, sobre todo cuando el parto es vaginal. Las deficiencias del complejo GPIb plaquetario (receptor del FvW) o del complejo αIIb-β₃ (receptor del fibrinógeno) producen graves alteraciones congénitas de la función plaquetaria. Aunque existen pruebas de laboratorio para determinar la función plaquetaria, se está avanzando mucho en la caracterización molecular de los trastornos plaquetarios mediante el estudio genético.

El **síndrome de Bernard-Soulier**, un trastorno congénito grave de la función plaquetaria, está causado por la ausencia o deficiencia intensa del receptor del FvW en la membrana de las plaquetas. Este síndrome se caracte- riza por trombocitopenia con plaquetas gigantes y una notable prolongación del tiempo de hemorragia (>20 minutos) o del tiempo de cierre medido con el PFA-100. Los pacientes pueden tener hemorragias mucocutáneas y digestivas graves. Las pruebas de agregación plaquetaria revelan la ausencia de agregación plaquetaria inducida por la ristocetina, pero la agregación es normal con todos los demás agonistas. La ristocetina induce la unión del FvW a las plaquetas y aglutina las plaquetas. Los resultados de los estudios del FvW son normales. El complejo GPIb interactúa con el citoesqueleto de las plaquetas y parece que la falta de esta interacción provoca el gran tamaño de las plaquetas. El síndrome de Bernard-Soulier se hereda de forma autosómica recesiva. Las mutaciones genéticas causales suelen identificarse en los genes que forman el complejo GPIb de glucoproteínas Iba, Iba, V y IX.

La **tromboastenia de Glanzmann** es un trastorno congénito asociado a una grave disfunción plaquetaria que conlleva la prolongación del tiempo de hemorragia con un recuento plaquetario normal. La morfología y el tamaño de las plaquetas son normales y el tiempo de hemorragia y el tiempo de cierre medido con el PFA-100 se encuentran extremadamente alterados. Los estudios de agregación revelan una agregación anormal o ausente con todos los agonistas salvo con la ristocetina, pues esta aglutina a las plaquetas sin necesidad de que sean metabólicamente activas. El trastorno se debe a una deficiencia del receptor de fibrinógeno αIIb-β₃ de las plaquetas, el principal complejo de integrina que se encuentra en la superficie celular y que cambia de conformación por medio de señales de dentro afuera cuando la plaqueta se activa. El fibrinógeno se une a este complejo cuando la plaqueta es activada e induce la agregación plaquetaria. La tromboastenia de Glanzmann, que se hereda de forma autosómica recesiva, se debe a mutaciones identificables en los genes de αIIb o β₃. El **diagnóstico** del síndrome de Bernard-Soulier y de la tromboastenia de Glanzmann se confirma mediante el estudio por citometría de flujo de las glucoproteínas de las plaquetas del paciente. La hemorragia en la tromboastenia de Glanzmann puede ser bastante grave y generalmente es mucocutánea, por ejemplo epistaxis, gingivorrágia y hemorragia digestiva. Se ha descrito la curación con el trasplante de células precursoras.

La deficiencia hereditaria de los gránulos de almacenamiento de las plaquetas se observa en síndromes raros, pero bien definidos, asociados a deficiencia de gránulos intracitoplasmáticos. La **deficiencia de cuerpos densos** se caracteriza por la ausencia de los gránulos que contienen ADP, ATP, Ca²⁺ y serotonina. El trastorno se diagnostica por la ausencia de liberación de ATP en los estudios de agregación plaquetaria y puede confirmarse mediante microscopía electrónica. El **síndrome de Hermansky-Pudlak** (con 9 subtipos) es una deficiencia de gránulos densos causada por defectos en el almacenamiento lisosómico. Los pacientes afectados presentan albinismo oculocutáneo y hemorragia debida al defecto plaquetario; algunos pacientes también desarrollan colitis granulomatosa similar a la enfermedad de Crohn o fibrosis pulmonar, o neumopatía intersticial (**tabla 511.5**). El **síndrome de Chédiak-Higashi** también se manifiesta con un defecto de los gránulos densos, disfunción inmunitaria y albinismo (v. cap. 156). El **síndrome de las plaquetas grises** se debe a la ausencia de gránulos α en las plaquetas, lo que hace que las plaquetas de la sangre periférica sean grandes y adquieran un color gris con la tinción de Wright. En este raro síndrome no ocurre agregación con la mayoría de los agonistas, salvo con la trombina y la ristocetina, y tampoco hay liberación del contenido de los gránulos. El estudio con microscopía electrónica es diagnóstico. El síndrome de las plaquetas grises autosómico recesivo se debe a defectos en el gen *NBEAL2*, mientras que la enfermedad autosómica dominante se asocia a una mutación en *GFI1B*. El **síndrome plaquetario de Quebec** se debe a la degradación de los gránulos α plaquetarios por defectos en *PLAU*, un activador del plasminógeno similar a la urocinasa. El tratamiento habitualmente supone el uso de antifibrinolíticos.

Tabla 511.5 Comparación de 9 tipos de síndrome de Hermansky-Pudlak

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Albinismo oculocutáneo	Variable, leve-moderado: cabello de castaño a blanco	Grave: ausencia de pigmento en cabello e iris	Leve-moderado: pigmento cutáneo claro	Grave: cabello rubio, iris gris	Variable: cabello castaño claro, iris marrón	Variable: heterocromía del iris	Variable	Variable: piel bronceada, cabello plateado, iris marrón	Piel pálida, cabello plateado-rubio, iris azul pálido
Defecto plaquetario/hematomas	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Colitis granulomatosa	+	-	-	+	-	+	+	-	-
Fibrosis pulmonar/NI	+	+	-	+	-	-	-	-	-
Otros síntomas		Neutropenia Retraso del desarrollo Hipotiroidismo HSC		Depresión	Colesterol elevado			Infecciones cutáneas	

+, presente; -, ausente; HSC, hiperplasia suprarrenal congénita; NI, neumopatía intersticial.

OTRAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA

Las anomalías de las vías de transducción de señales/activación plaquetaria y de la liberación del contenido de los gránulos constituyen un grupo heterogéneo de defectos de la función plaquetaria que suelen manifestarse con equimosis, epistaxis y menorragia. Los síntomas pueden ser sutiles y a menudo se hacen más evidentes con ocasión de una intervención quirúrgica de alto riesgo, como la amigdalectomía/adenoidectomía, o con la administración de AINE. En el laboratorio, el tiempo de hemorragia es variable y el tiempo de cierre medido con el PFA-100 a menudo se prolonga, aunque no siempre sucede. Los estudios de agregación plaquetaria revelan una agregación deficiente con uno o dos agonistas, una liberación anormal del contenido de los gránulos o ambas anomalías.

La formación de tromboxano a partir del ácido araquidónico (AA) tras la activación de la fosfolipasa es esencial para la función normal de las plaquetas. La falta o la disfunción de enzimas como la ciclooxygenasa y la tromboxano sintetasa, que metabolizan el AA, se traduce en alteraciones de la función plaquetaria. En el medidor de agregación, las plaquetas de estos pacientes no se agregan en respuesta al AA.

Los defectos más frecuentes de la función plaquetaria son los caracterizados por un tiempo de hemorragia y un tiempo de cierre medido con el PFA-100 variables y una agregación anormal con uno o dos agonistas, en general el ADP, el colágeno o ambos. En algunos de estos pacientes, solo la liberación de ATP a partir de los gránulos intracitoplasmáticos es deficiente. La importancia de este hallazgo es objeto de debate.

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA

El tratamiento eficaz depende de la gravedad del trastorno diagnosticado y del episodio hemorrágico. En todos los defectos de la función plaquetaria, salvo en los graves, puede administrarse desmopresina a dosis de 0,3 µg/kg por vía intravenosa para tratar las hemorragias leves o moderadas. Además de su efecto sobre la concentración de FvW y de factor VIII, la desmopresina corrige el tiempo de hemorragia y aumenta la hemostasia en muchos pacientes con defectos de la función plaquetaria leves o moderados. El tratamiento antifibrinolítico puede ser útil en las hemorragias mucosas. En el síndrome de Bernard Soulier y en la tromboastenia de Glanzmann, las transfusiones de 0,5-1 unidad de plaquetas de un único donante corregirán el

defecto hemostático y pueden salvar la vida del enfermo. Raramente pueden desarrollarse anticuerpos contra la proteína plaquetaria deficiente, lo que limita la eficacia de la transfusión de plaquetas. En estos casos, la administración de factor VIIa recombinante utilizado en indicación no contemplada en la ficha técnica parece resultar eficaz y está siendo objeto de estudios clínicos. En los dos cuadros, el TCPH ha sido curativo.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

511.14 Enfermedades de los vasos sanguíneos

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Las enfermedades de los vasos sanguíneos o de las estructuras de soporte presentan hallazgos similares a los observados en los trastornos hemorrágicos, aunque las pruebas de coagulación suelen ser normales. Las petequias y las lesiones purpúricas de estos pacientes a menudo se deben a una vasculitis o vasculopatía subyacente. La biopsia cutánea puede ser especialmente útil para identificar la alteración anatomo-patológica vascular.

PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN

Véase el capítulo 192.1.

SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

Véase el capítulo 679.

OTRAS ENFERMEDADES ADQUIRIDAS

El escorbuto, el tratamiento crónico con corticosteroides y la malnutrición grave se asocian a un «debilitamiento» de la matriz de colágeno que sostiene a los vasos sanguíneos. Por tanto, dichos factores se asocian con facilidad con la formación de equimosis y, sobre todo en el caso del escorbuto, hemorragias gingivales y pérdida de los dientes. En ciertos síndromes vasculíticos, como el LES, pueden encontrarse lesiones cutáneas que inicialmente adoptan el aspecto de petequias y púrpura.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Sección 8

El bazo

Capítulo 512

Anatomía y función del bazo

Amanda M. Brandow y Bruce M. Camitta

ANATOMÍA

El esbozo del bazo puede reconocerse en la 5.^a semana de la gestación. En el momento del nacimiento, el órgano pesa unos 11 g y, a partir de ese momento, aumenta de tamaño hasta la pubertad, alcanzando un peso medio de 135 g, y posteriormente disminuye de tamaño durante la vida adulta. Aproximadamente, el 15% de los pacientes presenta un bazo accesorio. Los componentes esplénicos principales son el compartimento linfático (*pulpa blanca*) y el sistema de filtración (*pulpa roja*). La pulpa blanca está formada por vainas linfáticas periarteriales de linfocitos T con centros germinales que contienen linfocitos B. La pulpa roja posee un esqueleto de células reticulares fijas, macrófagos móviles, canales endoteliales parcialmente colapsados (cordones de Billroth) y senos esplénicos. Una *zona marginal* rica en células dendríticas (presentadoras de抗原) separa la pulpa roja de la blanca. La cápsula esplénica contiene músculo liso y se contrae en respuesta a la adrenalina. Alrededor del 10% de la sangre liberada por el bazo fluye rápidamente a través de una red vascular cerrada. El 90% restante fluye de manera más lenta a través de un sistema abierto (los *cordones esplénicos*), donde se filtra por hendiduras de 1-5 μm antes de penetrar en los senos esplénicos.

FUNCIÓN

Su estructura anatómica y su sistema de flujo sanguíneo peculiares permiten al bazo llevar a cabo sus funciones de reservorio, filtración e inmunitarias. Este órgano recibe entre el 5 y el 6% del gasto cardíaco, pero en condiciones normales solo contiene 25 ml de sangre. No obstante, puede albergar una cantidad mucho mayor cuando aumenta de tamaño, lo que provoca **citopenias**. La hematopoyesis es una de sus funciones principales de los 3 a los 6 meses de vida fetal, pero después desaparece. No obstante, esta función puede ser reanudada en pacientes con mielofibrosis o anemia hemolítica grave. El factor VIII y un tercio del total de plaquetas circulantes son secuestrados en el bazo, desde donde se liberan en situaciones de estrés o tras la inyección de adrenalina. La pérdida de la función de reservorio esplénico puede provocar **trombocitosis** y **leucocitosis**. No parece que la elevación del recuento plaquetario tras la pérdida de la función esplénica o la esplenectomía se asocie a mayor riesgo de trombosis en los niños.

El lento flujo sanguíneo a través de los macrófagos y las pequeñas aberturas de las paredes de los senos facilitan las funciones de filtración, proceso en el que se elimina el exceso de membrana de los eritrocitos jóvenes. La pérdida de esta función se caracteriza por la aparición de células en diana, poiquilocitosis y disminución de la fragilidad osmótica. El bazo es el lugar principal de destrucción de los eritrocitos viejos, función que asumen otras células reticuloendoteliales tras la esplenectomía. Además, el bazo retira las células alteradas o anormales (como los esferocitos y los eritrocitos cubiertos por anticuerpos) y las plaquetas dañadas/anormales. También puede eliminar las inclusiones intracitoplasmáticas sin necesidad de lisar los eritrocitos. La hipoesplenía funcional o anatómica se caracteriza por una circulación mantenida de células que contienen restos nucleares (**cuerpos de Howell-Jolly**), hemoglobina desnaturalizada (**cuerpos de Heinz**) y otros residuos de los hematíes. Estos residuos pueden aparecer como «hoyos» en la microscopia indirecta.

El bazo desempeña un papel importante en la defensa del huésped contra las infecções. Es el órgano linfóide más grande del organismo y contiene casi la mitad de los linfocitos B productores de inmunoglobulinas de todo el cuerpo. El bazo procesa los materiales extraños y estimula la producción de anticuerpos opsonizantes. En el bazo también se produce properdina y tuftsin. Por tanto, las personas jóvenes (no inmunizadas) o hipoesplénicas

corren mayor riesgo de **sepsis** por neumococos y otras bacterias encapsuladas. El bazo también puede emplear la fagocitosis para atrapar y destruir los parásitos intracelulares. El bazo desempeña un papel menor en la respuesta de anticuerpos a los抗原s inyectados por vía subcutánea o intramuscular, pero es necesario para la producción precoz de anticuerpos tras la exposición a抗原s intravenosos. El bazo puede ser un lugar importante de producción de anticuerpos en la **púrpura trombocitopénica inmune**.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 513

Esplenomegalia

Amanda M. Brandow y Bruce M. Camitta

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el 15% de los recién nacidos, el 10% de los niños y el 5% de los adolescentes normales puede palparse un bazo blando y liso. En la mayoría de las personas, el bazo ha de crecer hasta 2-3 veces su tamaño normal para que pueda palparse. Para explorarlo, lo mejor es situarse de pie a la derecha del paciente colocado en decúbito supino y palpar el abdomen mientras el explorado inspira profundamente o colocar al paciente en decúbito lateral derecho. La palpación del borde esplénico más de 2 cm por debajo del margen costal se considera anormal. Un bazo aumentado de tamaño puede llegar a la pelvis, por lo que, cuando se sospecha una esplenomegalia, la exploración debe iniciarse más abajo. Cuando la esplenomegalia se debe a una hipertensión portal, las venas superficiales del abdomen suelen estar distendidas. Los pacientes pueden referir también dolor en el cuadrante superior izquierdo cuando el bazo aumenta de tamaño. La detección y confirmación radiológica de la esplenomegalia puede hacerse con ecografía, TC o gammagrafía con azufre coloidal marcado con tecnecio 99m, que también sirve para valorar la función esplénica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la tabla 513.1 se recogen las causas específicas de esplenomegalia. Para establecer el diagnóstico, debe realizarse una historia clínica detallada que preste atención a los signos sistémicos (fiebre, sudoración nocturna, malestar, pérdida de peso) y a la exploración física completa (con especial atención a las adenopatías), junto a un hemograma completo y un estudio minucioso de los frotis de sangre periférica.

Seudoesplenomegalia

Unas conexiones mesentéricas anormalmente alargadas pueden hacer que el bazo descienda o emigre de su posición normal. El aumento de tamaño del lóbulo izquierdo del hígado, un tumor en el hipocondrio izquierdo o un hematoma esplénico pueden confundirse con una esplenomegalia. Los **quistes** esplénicos pueden contribuir a una esplenomegalia o simularla; estos quistes pueden ser congénitos (epidermoides) o adquiridos (seudoquistes) tras un traumatismo o un infarto. Los quistes suelen ser asintomáticos y encontrarse en un estudio radiológico hecho por otro motivo. La **esplenosis** tras la rotura esplénica o un bazo accesorio (presente en el 15% de la población normal) también pueden simular una esplenomegalia; sin embargo, en la mayoría de los casos no son palpables. El síndrome de **poliesplenia congénita** consiste en cardiopatía congénita, anomalías de los órganos del lado izquierdo, pulmones bilobulados, atresia biliar y seudoesplenomegalia (v. cap. 458.11).

Hiperesplenismo

El aumento de la función esplénica (secuestro o destrucción de las células circulantes) puede producir **citopenias** periféricas (trombocitopenia, neutropenia, anemia), mayor actividad de la médula ósea y esplenomegalia. Suele ser secundario a otra enfermedad y puede curar cuando se trata la enfermedad subyacente o, si es absolutamente necesario, con la esplenectomía.

Esplenomegalia congestiva (síndrome de Banti)

La esplenomegalia puede deberse a la obstrucción de las venas hepáticas, porta o esplénica, y puede cursar con hiperesplenismo. La enfermedad de Wilson (v. cap. 384.2), la galactosemia (v. cap. 105.2), la atresia biliar (v. cap. 383.1) y la deficiencia de α_1 -antitripsina (v. cap. 384) pueden producir

Tabla 513.1 Diagnóstico diferencial de la esplenomegalia según fisiopatología

LESIONES ANATÓMICAS	Parasitarias
Quistes, seudoquistes	Paludismo
Hamartomas	Toxoplasmosis, especialmente congénita
Síndrome de poliesplenia	<i>Toxocara canis</i> , <i>Toxocara cati</i> (larva migratoria visceral)
Hemangiomas y linfangiomas	Leishmaniasis (Kala-azar)
Hematoma o rotura (traumática)	Esquistosomiasis (afectación hepática portal)
Peliosis	Tripanosomiasis
HIPERPLASIA CAUSADA POR ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS	Fascioliasis
Hemólisis aguda y crónica*	Babesiosis
Hemoglobinas (drenanocitosis en la lactancia con o sin crisis de secuestro y variantes falciformes, talasemia mayor, hemoglobinas inestables)	
Enfermedades de la membrana de los eritrocitos (esferocitosis hereditaria, eliptocitosis, piropoiquilocitosis)	ENFERMEDADES INMUNITARIAS E INFLAMATORIAS*
Deficiencias de enzimas eritrocitarias (déficit grave de G6PD, déficit de piruvato cinasa)	Lupus eritematoso sistémico
Hemólisis inmunitaria (hemólisis autoinmunitaria e isoautoinmunitaria)	Artritis reumatoide juvenil
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Enfermedad mixta del tejido conjuntivo
Ferropenia crónica	Vasculitis sistémica
Hematopoiesis extramedular	Enfermedad del suero
Enfermedades mieloproliferativas: LMC, LMC juvenil, mielofibrosis con metaplasia mieloide, policitemia vera	Hipersensibilidad a fármacos, especialmente a fenitoína
Osteopetrosis	Enfermedad de injerto contra huésped
Pacientes que reciben factores estimuladores de colonias de granulocitos y granulocitos-macrófagos	Síndrome de Sjögren
INFECCIONES†	Crioglobulinemia
Bacterianas	Amiloidosis
Sepsis aguda: <i>Salmonella typhi</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> de tipo b, <i>Staphylococcus aureus</i>	Sarcoidosis
Infecciones crónicas: endocarditis infecciosa, meningococemia crónica, brucelosis, tularemia, enfermedad por arañazo de gato	Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario
Infecciones locales: absceso esplénico (<i>S. aureus</i> , estreptococos, menos frecuente género <i>Salmonella</i> , infección polimicrobiana), absceso hepático piógeno (bacterias anaerobias, enterobacterias gramnegativas), colangitis	Enfermedad linfoproliferativa postrasplante
Virales*	Linfocitosis granular extensa y neutropenia
Infecciones virales agudas	Síndromes de histiocitosis
CMV congénito, herpes simple, rubéola	Síndromes hemoagocíticos (no virales, familiares)
Hepatitis A, B, y C; CMV	
VEB	
Síndromes hemoagocíticos virales: CMV, VEB, VHH-6	
VIH	
Por espiroquetas	NEOPLASIAS MALIGNAS
Sífilis, especialmente sífilis congénita	Primaria: leucemia (aguda, crónica), linfoma, angiosarcoma, enfermedad de Hodgkin
Leptospirosis	Metástasis
Por rickettsias	
Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas	ENFERMEDADES POR DEPÓSITO
Fiebre Q	Lipidosis (enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick, gangliosidosis infantil GM ₁)
Tifus	Mucopolisacaridosis (tipo Hurler, Hunter)
Micóticas/micobacterianas	Mucolipidosidosis (enfermedad de célula I, sialidosis, deficiencia de sulfatasa múltiple, fucosidosis)
Tuberculosis miliar	Defectos del metabolismo de los hidratos de carbono: galactosemia, intolerancia a la fructosa, glucogenosis de tipo IV
Histoplasmosis diseminada	Síndrome del histiocito azul marino
Blastomicosis de Sudamérica	Enfermedad de Tangier
Candidiasis sistémica (en pacientes inmunodeprimidos)	Enfermedad de Wolman
	Hiperquilomicronemia de tipos I, IV
	ENFERMEDAD CONGESTIVA*
	Insuficiencia cardíaca
	Cirrosis o fibrosis intrahepática
	Obstrucción venosa portal extrahepática (trombosis), esplénica o hepática (trombosis, síndrome de Budd-Chiari)

*Frecuente.

†La infección crónica o recurrente sugiere que existe una inmunodeficiencia subyacente.

CMV, citomegalovirus; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; LMC, leucemia mieloide crónica; VEB, virus de Epstein-Barr; VHH-6, virus herpes humano de tipo 6; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

inflamación, fibrosis y obstrucción vascular hepáticas. Las malformaciones congénitas (ausencia o hipoplasia) de las venas porta o esplénica pueden provocar una obstrucción vascular. La onfalitis séptica o la tromboflebitis (espontáneas o como resultado del cateterismo de la vena umbilical en los recién nacidos) pueden provocar la obstrucción secundaria de estos vasos. Los conglomerados de hematies falciformes pueden obstruir el flujo venoso esplénico y causar infartos. Cuando el bazo sufre una obstrucción

vascular, la esplenectomía cura el hiperesplenismo. Sin embargo, como la obstrucción suele afectar a los sistemas hepático o porta, la **derivación portocava** puede resultar más útil, ya que tanto la hipertensión portal como la trombocitopenia contribuyen a las hemorragias por varices.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 514

Hipoesplenismo, traumatismo esplénico y esplenectomía

Amanda M. Brandow y Bruce M. Camitta

HIPOESPLENISMO

La ausencia congénita de bazo se asocia a cardiopatías congénitas cianóticas, dextrocardia, pulmones trilobulados bilaterales y heterotopia de órganos abdominales (**síndrome de Ivemark**; v. cap. 458.11). La función esplénica suele ser normal en los niños con poliesplenia congénita. En los recién nacidos normales, sobre todo en los prematuros, puede encontrarse un **hipoesplenismo funcional**. Los niños con hemoglobinas falciformes (v. cap. 489.1) pueden desarrollar una hipofunción esplénica incluso a los 6 meses. Sin embargo, el bazo acaba por desarrollar autoinfartos que hacen de él un órgano fibroso, con pérdida permanente de la función. También en el paludismo (v. cap. 314), tras la radiación del hipocondrio izquierdo y cuando la función reticuloendotelial del bazo se ve sobrepasada (como sucede en las anemias hemolíticas o en las enfermedades metabólicas de depósito), puede haber hipoesplenismo funcional. En algunos casos de enfermedad autoinmunitaria (artritis idiopática juvenil, lupus, sarcoidosis), nefritis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, hepatitis crónica, síndrome de Pearson, anemia de Fanconi y enfermedad de injerto contra huésped (**tabla 514.1**) se han descrito casos de hipofunción esplénica.

La hipofunción del bazo se caracteriza por la aparición de **hematies con inclusiones** en las extensiones de sangre periférica (cuerpos de Howell-Jolly o de Heinz), «fósitas» en la microscopía de interferencia y mala captación de tecnecio en las gammagrafías del bazo, con tecnecio o de otro tipo (**tabla 514.2; fig. 514.1**). Se puede encontrar también menor cantidad de linfocitos B memoria con inmunoglobulina M y es un factor de riesgo de **sepsis** fulminante. Los pacientes con hipoesplenismo funcional o con asplenia corren un riesgo mayor de sepsis por **bacterias encapsuladas** y se pueden beneficiar de la profilaxis con antibióticos y la evaluación urgente cuando tienen fiebre.

TRAUMATISMOS ESPLÉNICOS

En los traumatismos abdominales pueden producirse lesiones esplénicas. Los pequeños desgarros de la cápsula esplénica pueden dar lugar a dolor abdominal o a dolor referido en el hombro izquierdo debido a la irritación

Tabla 514.1 Enfermedades asociadas a hipoesplenismo o atrofia esplénica	
FORMAS CONGÉNITAS Neonatos normales y prematuros Hipoplasia congénita aislada Síndrome de Ivemark Síndrome poliendocrinopatía-candidiasis-distrofia ectodérmica autoinmune (APECED) Síndrome de hipoparatiroïdismo Síndrome de Stormorken Síndromes de heterotaxia	ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS Lupus eritematoso sistémico Artritis idiopática juvenil Glomerulonefritis Granulomatosis con poliangitis Síndrome de Goodpasture Síndrome de Sjögren Poliarteritis nudosa Tiroditis Sarcoidosis
TRASTORNOS DIGESTIVOS Enfermedad celíaca Enfermedad inflamatoria intestinal Enfermedad de Whipple Dermatitis herpetiforme Linfangiectasia intestinal Enteritis ulcerosa crónica idiopática	ENFERMEDADES INFECCIOSAS VIH/sida Meningitis neumocócica Paludismo
TRASTORNOS HEPÁTICOS Hepatitis crónica activa Cirrosis biliar primaria Cirrosis hepática e hipertensión portal Alcoholismo y hepatopatía alcohólica	FORMAS YATRÓGENAS Exposición a metildopa Esteroides a dosis altas Nutrición parenteral total Irradiación esplénica
TRASTORNOS ONCOHEMATOLÓGICOS Drepanocitosis (todos los genotipos) Trasplante de médula ósea Enfermedad de injerto contra huésped crónica Leucemia aguda Síndromes mieloproliferativos crónicos Síndrome de Fanconi Tumores esplénicos Mastocitosis	ALTERACIONES DE LA CIRCULACIÓN ESPLÉNICA Trombosis de la arteria esplénica Trombosis de la vena esplénica Trombosis de la arteriacelíaca OTROS Amiloidosis

De Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states, *Lancet* 378(9785):86-97, 2011.

Tabla 514.2 | Técnicas diagnósticas y características de la disfunción esplénica

	DESCRIPCIÓN	COMENTARIOS
Linfocitos B de memoria con inmunoglobulina M	Las células dependen del bazo para sobrevivir. Se producen en la zona marginal	Se necesitan pruebas especiales
Gammagrafía con azufre coloidal marcado con tecnecio 99m	Medida cuantitativa de la captación de partículas de azufre coloidal que permite una valoración estática bastante precisa de la función esplénica	La hipertrofia del lóbulo hepático izquierdo puede ser un factor limitante (esta técnica no muestra de forma clara si la masa se origina en el hígado o el bazo cuando existe un solapamiento con el lóbulo izquierdo hipertrófico)
Eliminación de los eritrocitos autólogos dañados por el calor marcados con tecnecio 99m o rubidio 81	La medida del tiempo de eliminación permite evaluar de forma dinámica la función esplénica	Los defectos previos en los eritrocitos, las dificultades en la incorporación por estos del isótopo radiactivo, los resultados falsos negativos o positivos en relación con una lesión excesiva o insuficiente por calor pueden condicionar que esta prueba no sea adecuada en la práctica clínica
Detección de los cuerpos de Howell-Jolly con tinciones	Eritrocitos con restos nucleares Citometría de flujo	No precisa un equipo especial; impreciso para cuantificar la hipofunción esplénica
Detección de los eritrocitos con fositas mediante microscopía de interferencia de fase	Eritrocitos con indentaciones de la membrana (4% por encima del límite superior del intervalo normal)	Necesidad de microscopio de interferencia de fases; los recuentos permiten una amplia gama de mediciones y se correlacionan con los métodos gammagráficos

De Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states, *Lancet* 378(9785):86-97, 2011 (Table 1).



Fig. 514.1 Típicos eritrocitos con «fositas». Se observa un eritrocito con hoyos en esta microscopia de interferencia de fases, reconocible por la típica «fosita» en la membrana celular (flechas). (De Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states, Lancet 378[9785]:86-97, 2011, Fig 2.)

diafragmática causada por la sangre. Los desgarros más importantes provocan hemorragias más graves, con dolores similares y signos de **shock hipovolémico**. Los bazo con esplenomegalia previa (como en los pacientes con mononucleosis infecciosa) son más propensos a la rotura con traumatismos menores. *Los pacientes con una esplenomegalia deberían evitar los deportes de contacto y otras actividades que aumenten el riesgo de traumatismos esplénicos.* La TC con contraste intravenoso es la mejor técnica de imagen para estudiar los traumatismos esplénicos.

El tratamiento de las lesiones capsulares pequeñas consiste en una observación estrecha, prestando atención a las modificaciones de las constantes vitales y a los hallazgos abdominales; se harán determinaciones seriadas de la hemoglobina y se estará preparado para una rápida intervención quirúrgica si la situación del paciente empeora (v. cap. 82). La necesidad de transfusiones de hematíes debería ser mínima (<25 ml/kg/48 horas). Estos pacientes suelen permanecer hospitalizados durante 10-14 días y deben limitar su actividad durante meses. En las hemorragias abdominales más importantes, en caso de inestabilidad clínica o deterioro o cuando se sospechan otras lesiones viscerales, está indicada la laparotomía con o sin esplenectomía. Siempre que sea posible, para conservar parte de la función inmunitaria esplénica deberá sustituirse la esplenectomía total por una parcial o por la reparación del bazo.

ESPLENECTOMÍA

La esplenectomía debe limitarse a indicaciones específicas en las que el tratamiento médico es (o ha sido) ineficaz. Entre estas indicaciones se encuentran la rotura esplénica traumática, los defectos anatómicos, las anemias hemolíticas graves dependientes de transfusiones, las citopenias de mecanismo inmunitario, las enfermedades metabólicas de depósito y el hiperesplenismo secundario. *El principal riesgo a largo plazo de la esplenectomía son las infecciones fulminantes tras la esplenectomía (sepsis o meningitis).* Este riesgo es especialmente alto en los niños que tienen menos de 5 años en el momento de la intervención. El riesgo de sepsis es menor en las esplenectomías realizadas por traumatismos, defectos de la membrana eritrocitaria y trombocitopenia inmune (2-4%) que cuando existe una drepanocitosis, una talasemia o una inmunodeficiencia previa (síndrome de Wiskott-Aldrich, enfermedad de Hodgkin) o un bloqueo reticuloendotelial (enfermedades de depósito, anemias hemolíticas graves) (8-30%). El riesgo global es 2-5 por 1.000 pacientes asplénicos y año, con un riesgo a lo largo de la vida de infecciones fulminantes tras la esplenectomía del 5%; más de la mitad de ellas se producen en los 2 años siguientes a la esplenectomía, aunque el riesgo persiste durante toda la vida. La esplenectomía laparoscópica reduce la morbilidad quirúrgica y la estancia hospitalaria.

Las bacterias encapsuladas tales como *Streptococcus pneumoniae* (>60% de los casos), *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* son las responsables de más del 80% de las sepsis postesplenectomía. Puesto que el bazo es el encargado de filtrar la sangre y de las primeras respuestas de

anticuerpos, la sepsis (con o sin meningitis) puede progresar rápidamente y provocar la muerte en las 12-24 horas siguientes a su aparición. Los pacientes esplenectomizados febriles deben ser evaluados y recibir un tratamiento antibiótico inmediato eficaz contra los microorganismos mencionados previamente. Este tratamiento se debería iniciar en el domicilio si se demora el acceso a una asistencia médica definitiva. En tanto no se conozca la sensibilidad específica a los antibióticos y hasta que no se haya descartado la presencia de una meningitis, se recomienda administrar una cefalosporina de amplio espectro (cefotaxima o ceftriaxona). Se debe empezar el tratamiento con vancomicina (para cubrir los neumococos resistentes a la penicilina) en función de la gravedad de la enfermedad y la sensibilidad de los neumococos en el hospital. Los pacientes esplenectomizados también tienen mayor riesgo de contraer infecciones por protozoos, como el paludismo o la babesiosis. Pueden desarrollarse infecciones graves tras una mordedura animal (sobre todo por un perro) y se debe a *Capnocytophaga canimorsus* o *C. cynodegmi*. Tras una mordedura se deberían administrar antibióticos profilácticos para prevenir una posible sepsis por estos gérmenes (v. cap. 743).

El tratamiento preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio puede reducir el riesgo de infección postesplenectomía. Es importante confirmar la necesidad de la esplenectomía y, si es posible, posponer la intervención hasta que el niño haya cumplido los 5 años. *Las vacunas conjugadas contra neumococo, meningococo y H. influenzae administradas al menos 14 días antes de la esplenectomía pueden reducir la incidencia de sepsis tras esta.* La vacuna heptavalente (PCV7) fue sustituida por la vacuna conjugada de polisacáridos-proteínas neumocócicas 13-valente (PCV13). Por tanto, según cuál fuese la vacuna neumocócica administrada, puede ser recomendable una dosis única de PCV13. Además, la vacuna de polisacárido neumocólico 23-valente debe administrarse en personas de 2 años o más y se administra una segunda dosis a los 5 años de la primera. La vacuna de la gripe se pone de forma anual, dado que la gripe es un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones neumocócicas secundarias. Durante, al menos, 2 años a partir de la esplenectomía o hasta, al menos, los 5 años debe administrarse una profilaxis con penicilina V oral (125 mg 2 veces al día en los niños menores de 5 años; 250 mg 2 veces al día en los de 5 años o más). Aunque el mayor riesgo ocurre en el postoperatorio inmediato, se han descrito casos de muerte muchos años después de la esplenectomía, lo que indica que el riesgo (y la necesidad de profilaxis) podría mantenerse durante toda la vida. En los pacientes que han sufrido una infección neumocócica invasiva o en aquellos con deficiencias inmunitarias subyacentes se debe considerar mantener la profilaxis de por vida. En los niños con drepanocitosis, la profilaxis con penicilina se debe comenzar tan pronto como se establezca el diagnóstico. La profilaxis puede mantenerse hasta la vida adulta en los pacientes de máximo riesgo, incluidos aquellos con antecedentes de sepsis por neumococo, pero la eficacia en este grupo de pacientes de más edad no ha sido bien documentada.

En los pacientes con una lesión traumática se debería plantear la reparación esplénica o la esplenectomía parcial para tratar de conservar la función esplénica. Es posible que la esplenectomía parcial o la *embolización esplénica* parcial sean suficientes para mejorar algunas formas de anemia hemolítica. Hasta el 50% de los niños a quienes se les realiza esplenectomía por un traumatismo presenta una esplenosis espontánea; la *esplenosis quirúrgica* (distribución de múltiples fragmentos pequeños de bazo por todo el abdomen) puede reducir el riesgo de sepsis en los pacientes cuya esplenectomía fue necesaria por un traumatismo. Sin embargo, en ambas situaciones el tejido esplénico que recrece suele tener una mala función.

Además de la sepsis postesplenectomía, los pacientes esplenectomizados pueden sufrir **complicaciones tromboembólicas**, como trombosis arterial y venosa, e hipertensión pulmonar. Estos hallazgos no se relacionan con el motivo por el que hubo que practicar la esplenectomía o con el recuento plaquetario postesplenectomía. Entre los mecanismos propuestos se encuentran la pérdida de la función de filtración del bazo, que permitiría que los hematíes anormales permanezcan en la circulación y activen la cascada de la coagulación. Se ha descrito la trombosis de la vena porta como complicación de la esplenectomía laparoscópica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 9

El sistema linfático**Capítulo 515****Anatomía y función del sistema linfático**

*Michael Kelly, Richard L. Tower II
y Bruce M. Camitta*

El sistema linfático participa en muchos procesos biológicos, como la homeostasis de fluidos, la absorción de la grasa de la dieta y el inicio de las respuestas inmunitarias específicas. Este sistema está formado por los linfocitos circulantes, los vasos linfáticos, los ganglios linfáticos, el bazo, las amígdalas, las adenoides, las placas de Peyer y el timo. La *linfa* es un ultrafiltrado de la sangre y pasa a los capilares linfáticos existentes en todos los órganos en los que fluye sangre salvo la médula ósea y la retina. Los capilares linfáticos se unen para formar progresivamente vasos de mayor calibre por los que drenan las distintas regiones del organismo. En su trayecto, los vasos linfáticos llevan la linfa a los *ganglios linfáticos*, en los que se filtra por los sinusoides donde se fagocitan y procesan las partículas sólidas y los microorganismos infecciosos para ser presentados como antígenos a los linfocitos adyacentes. Estas acciones estimulan la producción de anticuerpos, las respuestas de las células T y la secreción de citocinas (v. cap. 149). La linfa termina por retornar a la circulación intravascular.

La composición de la linfa puede variar según el lugar de donde proceda. En general es clara, pero la que drena del intestino puede tener un aspecto lechoso (*quilo*) debido a la presencia de grasas. El contenido de proteínas es intermedio entre el del exudado y el del trasudado. La concentración de proteínas puede aumentar en caso de inflamación o en la linfa procedente del hígado o del intestino. La linfa también contiene un número variable de linfocitos y de células presentadoras de antígenos.

El desarrollo linfático embrionario es un proceso progresivo que comienza en las venas embrionarias, en las que inicialmente se especifican los progenitores de las *células endoteliales linfáticas* (CEL). La diferenciación y la maduración de estos progenitores continúan a medida que forman esbozos a partir de las venas para dar lugar a los sacos linfáticos primitivos, dispersos, de los cuales deriva la mayor parte de los vasos linfáticos. La expresión del gen *PROX1* es importante para la especificación de las CEL y en diversos estudios se ha visto la gran importancia de las vías de transducción de señales de la proteína morfógena del hueso (BMP), Wnt, Notch y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) para el desarrollo del sistema linfático.

Al contrario de la abundancia de datos que describen el desarrollo de los vasos linfáticos iniciales, se sabe poco sobre el establecimiento de los vasos linfáticos específicos de órgano en fases posteriores. Estudios con tecnología de seguimiento de estirpe sugieren un origen venoso y no venoso de las CEL que dan lugar a los vasos linfáticos específicos de órgano en el mesenterio, la piel y el corazón. Hasta hace poco se pensaba que el encéfalo carecía de linfáticos. Sin embargo, recientemente se han identificado vasos linfáticos que tienen un trayecto paralelo al de los senos de la duramadre. No se ha determinado el origen embrionario de los vasos linfáticos meníngeos. Se sigue investigando activamente sobre si las vías de transducción de señales importantes para el desarrollo temprano son importantes para el desarrollo de las redes linfáticas en los órganos y si las CEL de origen venoso o no venoso responden a la lesión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 516**Alteraciones de los vasos linfáticos**

*Michael Kelly, Richard L. Tower II
y Bruce M. Camitta*

MALFORMACIONES LINFÁTICAS

Las **malformaciones linfáticas** (ML) pueden aparecer aisladas, ser generalizadas o asociarse a síndromes y sobrecrecimiento, y pueden aparecer como malformaciones combinadas con otros tipos vasculares (v. la clasificación de la International Society for the Study of Vascular Anomalies [ISSVA]; www.issva.org). Las ML están formadas por conductos linfáticos dilatados o quistes tapizados por células endoteliales linfáticas (CEL). Las ML habitualmente se clasifican por el *tamaño del quiste* (macroquísticas, microquísticas o mixtas) y aparecen con más frecuencia en la cabeza, el cuello y la axila.

La **malformación linfática generalizada** (MLG) se define como la ML multifocal que afecta a partes blandas, vísceras abdominales y torácicas, y a menudo al hueso. La afectación ósea en la MLG generalmente no es progresiva y suele respetar la corteza. Pueden aparecer derrames quilosos que afectan a los espacios pleural, pericárdico y peritoneal.

La **enfermedad de Gorham-Stout** (EGS; **enfermedad del hueso evanescente**) se caracteriza por una ML que afecta a uno o a múltiples huesos, y da lugar a pérdida progresiva del hueso cortical (también se denomina *síndrome del hueso fantasma*). Las ML a menudo afectan a las partes blandas adyacentes al hueso, lo que hace que en la EGS también haya derrames.

Las **malformaciones linfáticas de conducción central** se asocian a alteración de la motilidad intestinal y, dependiendo de la localización afectada, pueden dar lugar a quilotórax, linfangiectasia pulmonar, ascitis quilosa, enteropatía con pérdida de proteínas, lesiones cutáneas, fuga quilosa y cambios óseos por dilatación de los vasos linfáticos intraóseos. Las ML también se asocian a mutaciones somáticas en *PIK3CA*, que también suelen producir otras malformaciones vasculares y sobrecrecimiento tisular regional.

Genética

Aparecen mutaciones somáticas hiperactivadoras de *PIK3CA* con una frecuencia baja (<10%) en la mayor parte de las ML aisladas y en las ML que forman parte de un síndrome. Estas mutaciones son las mismas mutaciones de *PIK3CA* que se encuentran en muchas neoplasias humanas. No está claro de qué manera estas mismas mutaciones somáticas producen esta diversidad fenotípica. Sin embargo, la activación de *PIK3CA* incrementa la transducción de señales por la vía de AKT/mTOR, lo que probablemente explique la sensibilidad de la mayor parte de las ML al sirolimus.

Tratamiento

La decisión de tratar una ML depende de la localización anatómica, la afectación de estructuras locales y los síntomas. Se recomienda la derivación a una clínica especializada en malformaciones vasculares con experiencia para guiar las decisiones adecuadas sobre pruebas de imagen y tratamiento. En las ML macroquísticas, el tratamiento más eficaz es la **radiología intervencionista** (RI) con la administración de fármacos esclerosantes (OK432, etanol, bleomicina). En las lesiones que afectan a la piel y las mucosas se pueden utilizar tratamientos con láser. Se ha mostrado que el **sirolimus**, un inhibidor de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR), es eficaz cuando se utiliza solo o combinado con RI en las ML complicadas o extensas. El propranolol ha sido eficaz en algunos pacientes.

LINFANGIECTASIA

Ya no se considera que la linfangiectasia sea una única entidad y se agrupa como una MLG o como una ML de tipo de canal de acuerdo con la clasificación de la ISSVA. La ML de tipo de canal se puede deber a hipoplasia de la cisterna del quilo, los ganglios linfáticos o los conductos colectores centrales, lo que lleva a la obstrucción del flujo linfático desde los conductos colectores superficiales hasta los centrales, y conduce a dilatación de los vasos superficiales (fig. 516.1). Los síntomas dependen del nivel de la obstrucción y pueden incluir enteropatía con pérdida de proteínas si está afectado el mesenterio, o derrames quilosos si la obstrucción se produce a un nivel superior.

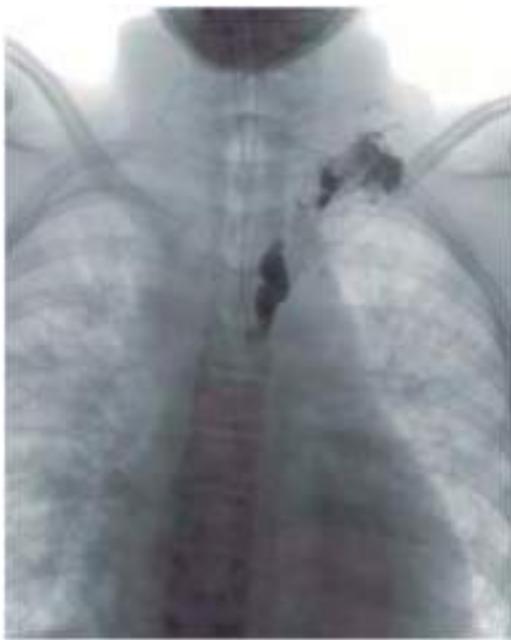


Fig. 516.1 Linfangiograma intraganglionar en un niño de 15 años con una malformación linfática con conducción central y derrames pericárdicos recurrentes. Se ve un flujo estancado en la porción superior, separada, del conducto torácico. La punción directa de la porción terminal muestra una importante dilatación sin vaciado espontáneo.

LINFEDEMA

El linfedema es la tumefacción localizada debida a una reducción del flujo linfático y puede ser primario (congénito) o adquirido. Se considera que los linfedemas *primarios* son ML porque se deben a disgenesia de las redes linfáticas durante el desarrollo temprano. Se puede encontrar linfedema primario en los síndromes de Turner y Noonan, la enfermedad de Milroy (se hereda con un patrón autosómico dominante) y otras alteraciones cromosómicas. El linfedema primario se asocia a mutaciones de múltiples genes, como el gen del receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular (*VEGFR3*), *GJC2*, *PTPN14* y *GATA2* (www.issva.org). La enfermedad de Milroy se debe a mutaciones autosómicas recesivas, dominantes o *de novo* de *VEGFR3*. Las mutaciones de otros genes se asocian a síndromes específicos: *CCBE1* (Hennekam), *FOXC2* (distiquiasis con linfedema), *SOX18* (hipotricosis-telangiectasia-linfedema), *KMT2D/MLL2* y *KDM6A* (Kabuki). El linfedema unilateral o bilateral en las extremidades inferiores de un adolescente puede corresponder a enfermedad de Meige.

La obstrucción adquirida de los vasos linfáticos puede deberse a tumores, fibrosis postirradiación y cicatrización postinflamatoria. La **filariasis** es una causa importante de linfedema en África, Asia y Latinoamérica. La tercera parte de los 120 millones de personas infectadas (principalmente, adolescentes mayores y adultos) tiene edema o hidrocele. La lesión de los vasos linfáticos de mayor tamaño puede hacer que se acumule líquido linfático en el abdomen (ascitis quilosa) o en el tórax (quilotórax).

El linfedema no tratado puede ser incapacitante y se asocia a disfunción inmunitaria, inflamación, fibrosis, sobrecrecimiento de tejido adiposo y **linfangiosarcoma**. Las modalidades terapéuticas actuales intentan reducir la tumefacción localizada mediante masaje, ejercicio y compresión. El **selenio** ha sido un complemento eficaz a la fisioterapia en algunas pacientes adultas después del tratamiento de un cáncer de mama.

LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS

La linfangioleiomomatosis (LAM) se caracteriza por proliferación de las células endoteliales linfáticas y las células musculares lisas en los pulmones, lo que da lugar a obstrucción de las vías respiratorias y los vasos linfáticos, formación de quistes, neumotórax e insuficiencia respiratoria. Inicialmente se puede confundir con asma. La LAM aparece en mujeres jóvenes y se asocia a mutaciones en el gen supresor tumoral de la esclerosis tuberosa *TSC2* en la tercera parte de los casos. El sirolimus estabiliza la función pulmonar, reduce los síntomas y mejora la calidad de vida. Puede ser necesario el trasplante pulmonar.

LINFANGITIS

La linfangitis es la inflamación de los vasos linfáticos que drenan una zona infectada. Hay estrías eritematosas y dolorosas a la palpación que se extienden en sentido proximal desde la zona infectada. Los ganglios regionales también pueden ser dolorosos a la palpación. Los estreptococos del grupo A y *Staphylococcus aureus* son los patógenos más habituales y el tratamiento debe incluir antibióticos para tratar estos microorganismos.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 517

Linfadenopatía

Richard L. Tower II y Bruce M. Camitta

Los ganglios linfáticos palpables son frecuentes en los pacientes pediátricos. El aumento de tamaño de los ganglios linfáticos se debe a la proliferación de los elementos linfáticos normales o a una infiltración por células malignas o fagocitarias. En la mayoría de los casos, una búsqueda cuidadosa de los antecedentes y una exploración física completa indicarán el diagnóstico correcto.

DIAGNÓSTICO

¿Es la masa un ganglio linfático? Los tumores no linfáticos (costilla cervical, quiste tiroglosa, quiste de la hendidura branquial o fistula infectada, higroma quístico, bocio, tumor del músculo esternocleidomastoideo, tiroiditis, absceso tiroideo, neurofibroma) son frecuentes en el cuello y menos en otras regiones. **¿El ganglio linfático se encuentra aumentado de tamaño?** En el recién nacido no suelen palparse ganglios linfáticos. Tras su exposición a los antígenos, el tejido linfático aumenta de volumen. No se considera que estén aumentados en tanto su diámetro no supera 1 cm en el caso de los ganglios cervicales y axilares, y 1,5 cm en los inguinales. Los demás ganglios linfáticos no suelen ser palpables ni se observan en las radiografías simples.

¿Cuáles son las características del ganglio? Los ganglios con infección aguda suelen ser dolorosos a la palpación y también pueden producir eritema y calor en la piel que los cubre. La fluctuación indica la formación de un absceso. Los ganglios *tuberculosos* pueden asociarse formando conglomerados. En las infecciones crónicas no se encuentran muchos de estos signos. Los ganglios tumorales suelen ser duros y no dolorosos y pueden fusionarse o fijarse a la piel o a las estructuras subyacentes. Los tumores y los ganglios afectados por un tumor a menudo están presentes durante más de 2 semanas y se pueden asociar a la extensión local (cambio de la voz, disfagia) o a signos sistémicos (fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos).

¿Las linfadenopatías son localizadas o generalizadas? Las *adenopatías generalizadas* (aumento de tamaño de más de 2 cadenas no contiguas de ganglios linfáticos) se deben a enfermedades sistémicas (tabla 517.1) y a menudo van acompañadas de hallazgos anormales en otros sistemas o aparatos. Por el contrario, las *adenopatías regionales* suelen ser consecuencia de una infección del ganglio afectado, de la zona que drena o de ambos (tabla 517.2). Cuando están producidas por agentes infecciosos distintos de las bacterias, las adenopatías pueden caracterizarse por áreas anatómicas atípicas, una evolución prolongada, una fistula con drenaje, ausencia de infección piógena previa y antecedentes poco habituales (arañazo de gato, exposición a tuberculosis, enfermedad venérea). Un ganglio linfático duro y fijo siempre debe hacer pensar en una neoplasia maligna, con independencia de que existan o no síntomas sistémicos u otros hallazgos físicos anormales.

TRATAMIENTO

La valoración y el tratamiento de la linfadenopatía dependen del factor etiológico probable, deducido de los antecedentes y la exploración física. Muchos pacientes con **adenopatías cervicales** tienen antecedentes de infección viral y no necesitan tratamiento alguno. Si se sospecha una infección bacteriana, estará indicado un tratamiento antibiótico que cubra, al menos, estafilococos y estreptococos. En los pacientes que no responden a los antibióticos orales, demostrado por la tumefacción persistente y la fiebre, se deben administrar antibióticos antiestafilococicos intravenosos (i.v.). Si no se observa respuesta en 1-2 días o si existen signos de obstrucción de las vías aéreas o toxicidad importante, se debe realizar una TC, una RM o una ecografía cervical. Si

Tabla 517.1 Diagnóstico diferencial de las linfadenopatías generalizadas sistémicas		
LACTANTES	NIÑOS	ADOLESCENTES
CAUSAS FRECUENTES		
Sífilis	Infección viral	Infección viral
Toxoplasmosis	VEB	VEB
CMV	CMV	CMV
VIH	VIH	VIH
	Toxoplasmosis	Toxoplasmosis
		Sífilis
CAUSAS RARAS		
Enfermedad de Chagas	Enfermedad del suero	Enfermedad del suero
Leucemia	LES, ARJ	LES, ARJ
Tuberculosis	Leucemia/linfoma	Leucemia/linfoma/ enfermedad de Hodgkin
Reticulocitosis	Tuberculosis	Sarampión
Enfermedad linfoproliferativa	Sarcoidosis	Sarcoidosis
Enfermedad metabólica por depósito	Infección fúngica	Infección fúngica
Enfermedades histiocitarias	Peste	Tuberculosis
	Histiocitosis de células de Langerhans	Histiocitosis
	Enfermedad granulomatosa crónica	Sarcoidosis
	Histiocitosis sinusal	Infección fúngica
	Reacción a fármacos	Peste
		Reacción a fármacos
		Enfermedad de Castleman

ARJ, artritis reumatoide juvenil (enfermedad de Still); CMV, citomegalovirus; LES, lupus eritematoso sistémico; VEB, virus de Epstein-Barr; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier, p 863.

existe material *purulento*, puede aspirarse guiándose por ecografía o TC, o, si es abundante, puede ser necesaria la incisión y el drenaje. Deben realizarse tinciones de Gram y cultivos a partir del material purulento. Antes del tratamiento, debe documentarse el tamaño de los ganglios afectados y, si no disminuyen en un plazo de 10-14 días, procederse a un nuevo estudio con hemograma completo (HC) y fórmula, títulos para el virus de Epstein Barr, el CMV, *Toxoplasma* y la enfermedad por arañozo de gato, pruebas serológicas de antiestreptolisina O o anti-ADNasa B, prueba cutánea de tuberculina y radiografía de tórax. Si no son diagnósticas, será conveniente consultar con un especialista en enfermedades infecciosas o en oncología. En caso de fiebre persistente o de origen desconocido, adelgazamiento, sudores nocturnos, localización supraclavicular, masa mediastínica, ganglios duros o adheridos a tejidos subyacentes, se considerará la conveniencia de una biopsia, que también puede estar indicada cuando el ganglio aumenta de tamaño a lo largo de 2 semanas en relación con el tamaño inicial, no disminuye en 4-6 semanas, no recupera su tamaño «normal» en 8-12 semanas o aparecen nuevos signos y síntomas.

Inicialmente puede resultar difícil diferenciar los trastornos benignos de los tumores malignos. Los ganglios indoloros duros y no eritematosos que afectan a múltiples lesiones (incluidos mediastino y abdomen), la hepatomegalia o esplenomegalia, la sudoración nocturna y la pérdida de peso sugieren malignidad o un proceso granulomatoso. La persistencia de los síntomas y las adenopatías durante más de 2 semanas y en determinadas localizaciones (supraclavicular, mediastínica, abdominal) también sugieren tumores malignos. Las citopenias y el aumento de la concentración de lactato deshidrogenasa en sangre se asocian a tumores malignos y a determinados trastornos inflamatorios. La ecografía es útil para distinguir los ganglios malignos de los reactivos. La TC es útil para identificar la afectación de otros órganos y ganglios; la biopsia guiada por ecografía o TC permite determinar la etiología.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 517.2 Localización de las linfadenopatías locales y enfermedades asociadas	
CERVICAL	
Infección orofaríngea (viral, estreptococos del grupo A o estafilococos)	
Infección/infestación del cuero cabelludo (piojos de la cabeza)	
Linfadenitis micobacteriana (micobacterias tuberculosas y no tuberculosas)	
Infección viral (VEB, CMV, VHH-6)	
Enfermedad por arañozo de gato	
Toxoplasmosis	
Enfermedad de Kawasaki	
Enfermedad tiroidea	
Enfermedad de Kikuchi	
Histiocitosis sinusal (enfermedad de Rosai-Dorfman).	
Enfermedad linfoproliferativa autoinmunitaria	
Síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis, adenopatías cervicales (SFPEAFA)	
AURICULAR ANTERIOR	
Conjuntivitis	
Otra infección ocular	
Tularemia oculoglandular	
Celulitis facial	
Otitis media	
Infección viral (especialmente rubéola, parvovirus)	
SUPRACLAVICULAR	
Neoplasia maligna o infección mediastínica (derecha)	
Metástasis de neoplasia maligna abdominal (izquierda)	
Linfoma	
Tuberculosis	
EPISTROCLEAR	
Infección de la mano o del miembro superior*	
Linfoma†	
Sarcoidosis	
Sífilis	
INGUINAL	
Infección urinaria	
Enfermedad venérea (especialmente sífilis o linfogranuloma venéreo)	
Otras infecciones perineales	
Enfermedad supurativa de la extremidad inferior	
Peste	
HILIAIR ‡	
Tuberculosis†	
Histoplasmosis†	
Blastomicosis†	
Coccidioidomicosis†	
Leucemia/linfoma†	
Enfermedad de Hodgkin†	
Neoplasia maligna metastásica*	
Sarcoidosis†	
Enfermedad de Castleman	
AXILAR	
Enfermedad por arañozo de gato	
Infección del brazo o de la pared torácica	
Neoplasia maligna de la pared torácica	
Leucemia/linfoma	
Brucellosis	
ABDOMINAL	
Neoplasia maligna	
Adenitis mesentérica (sarampión, tuberculosis, Yersinia, estreptococos del grupo A)	

*Unilateral.

†Bilateral.

‡No palpable, hallazgo en radiografía o TC de tórax.

CMV, citomegalovirus; TC, tomografía computarizada; VEB, virus de Epstein-Barr; VHH-6, virus herpes humano 6.

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier, p 864.

517.1 Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (linfadenitis necrosante histiocítica)

Richard L. Tower II y Bruce M. Camitta

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto es una enfermedad rara, generalmente autolimitada, que fue descrita inicialmente en pacientes de ascendencia asiática. En la actualidad se encuentran casos de la enfermedad en todos los grupos étnicos. También se han descrito casos familiares. Se desconoce la etiología, aunque se han propuesto causas virales y bacterianas. También se ha asociado a enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico (LES). El diagnóstico diferencial incluye linfoma, tuberculosis y LES. La presentación es variada y puede manifestarse con fiebre de origen desconocido, pero la linfadenitis necrosante histiocítica suele manifestarse inicialmente con adenitis cervical posterior firme y unilateral, fiebre, malestar, aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), linfocitosis atípica y leucopenia en niños de 8-16 años. El tamaño de las adenopatías oscila entre 0,5 y 6 cm, son dolorosas espontáneamente o a la palpación en solo el 50% de los casos, pueden ser múltiples y deben diferenciarse de un linfoma. En ocasiones existe afectación de ganglios bilaterales o de la región axilar o supraclavicular. La ecografía habitualmente muestra múltiples ganglios linfáticos cervicales unilaterales conglomerados con tumefacción de la grasa periganglionar y una distribución por tamaños homogénea.

El diagnóstico se establece mediante biopsia del ganglio linfático. Entre las características histológicas se observa necrosis con cariorrexis, infiltrado histiocítico y células dendríticas plasmocitoïdes, con reactividad nuclear para CD123 y TCL1, y ausencia de neutrófilos. La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto por lo general se resuelve espontáneamente en 6 meses, aunque se han producido recidivas hasta 16 años después. El tratamiento con corticoides sistémicos se reserva para los pacientes con síntomas graves. En raras ocasiones, la enfermedad puede ser mortal.

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

517.2 Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman)

Richard L. Tower II y Bruce M. Camitta

La enfermedad de Rosai-Dorfman, infrecuente, benigna y generalmente autolimitada, es una histiocitosis diferente a la histiocitosis de células de Langerhans que posee una distribución mundial, pero es más frecuente en África y el Caribe. La etiología es desconocida, pero se sospecha la existencia de una alteración de la función inmunitaria. No se trata de una única entidad, sino de un patrón, y se puede asociar a neoplasias y enfermedades inmunitarias. Puede ser esporádica o asociarse a enfermedades hereditarias. Algunos pacientes tienen variantes génicas de los genes KRAS y MAP2K1. Los pacientes presentan adenopatías cervicales indoloras, bilaterales, de gran tamaño, móviles, junto a un cuadro de fiebre, leucocitosis, elevación de la VSG y elevación policonal de la inmunoglobulina G (hipergammaglobulinemia). Con frecuencia presentan sudores nocturnos y pérdida de peso. Raramente se presenta al nacer o en hermanos, y afecta más a varones que a mujeres.

Puede existir afectación de otras cadenas linfáticas en la histiocitosis sinusal. La afectación de otras estructuras diferentes a los ganglios linfáticos se produce en, aproximadamente, el 40% de los casos. Se ha descrito afectación de partes blandas en muchos sistemas del organismo, pero los órganos afectados con mayor frecuencia son la piel, seguida de la cavidad nasal, los senos, el paladar, la órbita, el hueso y el sistema nervioso central.

En ocasiones existen autoanticuerpos contra los eritrocitos o la membrana sinovial. La biopsia, en la que se observan histiocitos pálidos con linfocitos fagocitados (**emperipoleisis**) y la inmunorreactividad para la proteína S100 en los histiocitos grandes, junto con las características clínicas esperadas resultan diagnósticas. A menudo hay abundantes células positivas para IgG4. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la histiocitosis de células de Langerhans, los síndromes mieloproliferativos, el síndrome de hiper-IgG4 y el linfoma.

Esta enfermedad autolimitada no suele precisar tratamiento. Sin embargo, la enfermedad de Rosai-Dorfman puede recurrir durante muchos años. La enfermedad es más generalizada, con mayores tasas de letalidad, cuando se asocia a enfermedades autoinmunitarias. Las exacerbaciones o la enfermedad con riesgo vital o que ponga en riesgo algún órgano responden al tratamiento con prednisona. Los casos que no responden han sido tratados mediante la extirpación quirúrgica. La radioterapia puede ser útil en la enfermedad orbitaria refractaria al tratamiento. El tratamiento con fármacos inmunomoduladores, como el interferón α , la 2-clordodesoxiadenosina, la clofarabina, el imatinib, el sirolimus y el rituximab, ha sido eficaz en algunos pacientes. El tratamiento con antibióticos y la quimioterapia han resultado ineficaces.

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

517.3 Enfermedad de Castleman

Richard L. Tower II y Bruce M. Camitta

La enfermedad de Castleman es un infrecuente trastorno linfoproliferativo de linfocitos B, también denominado **hiperplasia angiofolicular de los ganglios linfáticos**. La etiología subyacente es desconocida, aunque se ha identificado una asociación con el virus del herpes humano 8. El VHH-8 puede estimular la producción excesiva de interleucina 6 (IL-6). Hay disminución del número y/o la función de los linfocitos T citolíticos naturales invariantes. La enfermedad suele presentarse en adolescentes o en adultos jóvenes. El aumento de tamaño de un solo ganglio linfático, con mayor frecuencia en el mediastino o el abdomen, es la forma de presentación localizada más frecuente. Otros pacientes pueden presentar fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso y fatiga. El tratamiento pasa por la cirugía y/o la radioterapia.

La **enfermedad de Castleman multicéntrica** es una enfermedad linfoproliferativa sistémica de linfocitos B que se manifiesta con linfadenopatías, hepatosplenomegalia, fiebre, anemia, sobreexpresión de IL-6 e hipergammaglobulinemia policlonal. La enfermedad de Castleman multicéntrica puede asociarse con la infección por el VIH, enfermedades autoinmunes asociadas con linfadenopatías y el síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteínas M y lesiones cutáneas). Una manifestación poco habitual es el **síndrome TAFRO**, constituido por trombocitopenia, anasarca, fiebre, fibrosis reticular y organomegalia. El linfoma no hodgkiniano puede ser concurrente o puede aparecer como resultado de la progresión de la enfermedad. No existe ningún tratamiento estándar para la enfermedad de Castleman multicéntrica. La deficiencia de adenosina desaminasa 2 (DADA2) puede simular la enfermedad de Castleman. Entre las opciones terapéuticas se encuentran la quimioterapia, los corticoides, los anticuerpos monoclonales contra CD20 (rituximab), los anticuerpos monoclonales contra la IL-6 (siltuximab), los anticuerpos antirreceptor de IL-6 (tocilizumab), los fármacos antivirales o el interferón α . La quimioterapia utilizada para los linfomas difusos de linfocitos B grandes y/o el rituximab constituye en la actualidad el tratamiento utilizado con mayor frecuencia y ha logrado remisiones duraderas. El ganciclovir es el fármaco antiviral más activo. Los corticoides y los tratamientos anti-IL-6 proporcionan alivio sintomático, pero los síntomas reaparecen frecuentemente tras suspender el tratamiento.

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

Capítulo 518

Epidemiología del cáncer infantil y del adolescente

Barbara L. Asselin

El cáncer es poco frecuente en pacientes menores de 20 años, con una incidencia anual ajustada por edad de 18,3 por 100.000 niños de 0-19 años, lo que supone tan solo alrededor del 1% de todos los casos nuevos de cáncer en un año en Estados Unidos o una estimación de 16.000 casos nuevos al año en 2017. Esto corresponde a una probabilidad de casi 1 de 300 de presentar cáncer a la edad de 20 años. Aunque las tasas de supervivencia relativa a los 5 años han mejorado del 61% en 1975-1977 al 84,8% en 2010 en todos los grupos de edad de 0-19 años (fig. 518.1), las **neoplasias malignas** siguen siendo la causa principal de mortalidad por enfermedad (no por lesiones) (12%) en las personas de 1-19 años, con 1.800-1.900 muertes por cáncer al año en Estados Unidos en niños y adolescentes de 0-19 años. La contribución relativa del cáncer a la mortalidad global en lactantes de 0-1 año y en adolescentes de 15-19 años es menor que en niños de 1-14 años. La notable mejoría de la supervivencia en los últimos 35 años se atribuye principalmente a avances en el tratamiento y a la incorporación a estudios clínicos de la mayoría de los pacientes. Se están llevando a cabo diversos estudios clínicos cooperativos multicéntricos para investigar tratamientos y vías novedosas para mejorar todavía más las tasas de supervivencia y disminuir las complicaciones a largo plazo relacionadas con el tratamiento. Dado que el número de pacientes que sobreviven va en aumento, las investigaciones clínicas están centrándose también en la calidad de vida de los supervivientes y en los resultados a largo plazo del tratamiento en niños y adultos que han sobrevivido a un cáncer en la infancia. El **National Cancer Institute** (NCI) calculó que en 2010 había más de 300.000 personas vivas (en todos los grupos de edad) que habían sobrevivido a un cáncer en la infancia, con 1 de cada 810 personas menores de 20 años y 1 de cada 1.000 personas de 20-39 años en Estados Unidos.

Los cánceres infantiles difieren ampliamente de los del adulto tanto en el pronóstico como en la distribución por histología y localización. Los **cánceres linfohematopoyéticos** (leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin) suponen alrededor del 40%, los **cánceres del sistema nervioso central** alrededor del 30% y los **tumores embrionarios** y los **sarcomas** alrededor del 10% de las categorías generales de cánceres infantiles (tabla 518.1). Por el contrario, los **tumores epiteliales** de órganos como el pulmón, el colon, la mama y la próstata, que se ven a menudo en los adultos, no suelen ser malignos en la infancia. Los patrones de incidencia en la infancia muestran dos picos: en la primera infancia y en la adolescencia (fig. 518.2). Durante el primer año de vida, los *tumores embrionarios* más frecuentes son el neuroblastoma, el nefroblastoma (tumor de Wilms), el retinoblastoma, el rhabdомiosarcoma, el hepatoblastoma y el medulloblastoma (figs. 518.3 y 518.4). Estos tumores son mucho menos frecuentes en niños mayores y en adultos después de que los procesos de diferenciación celular se hayan ralentizado considerablemente. La incidencia de tumores embrionarios, leucemias agudas, linfomas no Hodgkin y gliomas es más alta entre los 2 y los 5 años de edad. A medida que los niños crecen, aumenta la incidencia de cánceres óseos, enfermedad de Hodgkin, cánceres de células germinales gonadales (carcinoma testicular y ovárico) y otros carcinomas. La adolescencia es un período de transición entre los cánceres frecuentes de la primera infancia y los carcinomas característicos de la edad adulta (fig. 518.4).

Las tasas de incidencia también varían por *sexo* (por lo general, más altas en niños que en niñas), *raza/etnia* (más frecuentes en blancos) y entre países (datos recopilados por la International Agency for Research in Cancer de Lyon, Francia, <http://www.iarc.fr/>). Estas variaciones no se comprenden bien,

pero probablemente reflejan diferencias en la predisposición genética y en las exposiciones ambientales relacionadas con causas y factores de riesgo de cáncer conocidos y desconocidos (tabla 518.2). Durante las últimas 4 décadas, 1975-2014, ha habido un cierto aumento en la incidencia en niños y adolescentes diagnosticados con cáncer, especialmente de leucemia y entre los adolescentes. Curiosamente, entre 1980 y 2010 se observó un aumento similar de la incidencia de neoplasias diagnosticadas en la niñez en un estudio de registro poblacional internacional en el que participaron 62 países. Entre las razones que se postulan para explicar estos aumentos se incluyen, entre otras, la mejora del diagnóstico, el mejor mantenimiento de los registros y el desarrollo de registros de datos. Se necesita un análisis adicional de las tendencias entre las subpoblaciones, las variaciones geográficas y las tasas de incidencia en los países de ingresos altos frente a los de ingresos bajos para aclarar el papel de la *ascendencia genética*, los *factores ambientales* y la *tecnología* como explicaciones de estas tendencias temporales del cáncer en los niños.

El cáncer infantil comprende una amplia variedad de tumores malignos, denominados «cánceres», y no malignos originados por alteraciones de procesos genéticos implicados en la regulación del desarrollo y del crecimiento celular. Aunque muchos trastornos genéticos están asociados a un aumento del riesgo de cáncer infantil, se cree que estos trastornos suponen el 8-10% de todos los casos (v. cap. 519). Los trastornos genéticos de la línea germinal más notables que predisponen al cáncer infantil son el síndrome de Li-Fraumeni (P53), la neurofibromatosis tipo 1 y 2, el síndrome de Down, el síndrome de Beckwith-Wiedemann, la esclerosis tuberosa, la enfermedad de Von Hippel-Lindau, la xeroderma pigmentosa, la ataxiatelangiectasia y el síndrome del carcinoma basocelular nevoide. Las guías de consenso para la vigilancia de los síndromes de predisposición al cáncer pediátrico se desarrollaron durante un taller del Pediatric Cancer Working Group de la **American Association for Cancer Research** (AACR) y están disponibles en línea a través del sitio web de libre acceso de la revista de la AACR (<http://clincancerres.aacrjournals.org/content/23/11>). Las diferencias en los patrones de incidencia de cánceres infantiles individuales en todo el mundo implican factores de riesgo genéticos y epidemiológicos adicionales que siguen siendo desconocidos.

En comparación con los tumores epiteliales del adulto, una proporción muy pequeña de los cánceres infantiles puede explicarse por **exposiciones ambientales** conocidas (v. tabla 518.2). La exposición a radiación ionizante y a varios antineoplásicos explican solo un número bajo de casos en la infancia (v. cap. 736). No se ha confirmado la asociación entre exposiciones fetales y cáncer infantil, con excepción del tratamiento con diethylstilbestrol durante el embarazo asociado a adenocarcinoma vaginal en las hijas adolescentes. Las exposiciones ambientales estudiadas, sin pruebas convincentes de un papel causal, son los campos electromagnéticos de frecuencia no ionizantes, los pesticidas, la exposición química laboral parental, los factores alimentarios, la fecundación *in vitro* y el tabaquismo pasivo. En los virus asociados con algunos cánceres infantiles, como los **poliomavirus** (BK, JC, SV40) asociados a cáncer cerebral y el **virus de Epstein-Barr** (VEB) al linfoma no Hodgkin, no está clara la importancia causal.

La etiología del cáncer en la infancia sigue siendo bastante desconocida, y los estudios epidemiológicos demuestran que los mecanismos probables son multifactoriales, posiblemente como resultado de interacciones potenciales entre caracteres de predisposición genética y exposiciones ambientales. Los estudios en curso están investigando el papel de los **polimorfismos** de genes que codifican enzimas que funcionan en la activación o en el metabolismo de xenobióticos, la protección celular contra el estrés oxidativo, la reparación de ADN y/o la modulación inmunitaria.

El tratamiento curativo mediante quimioterapia, radioterapia y/o cirugía puede afectar de manera adversa en el desarrollo del niño y provocar efectos biológicos y psicosociales graves a largo plazo en la infancia y en la edad adulta. Los posibles efectos adversos tardíos son: segundos tumores secundarios, mortalidad precoz, esterilidad, talla baja, miocardiopatía, fibrosis pulmonar, osteoporosis, disfunción neurocognitiva, trastornos afectivos y alteración de la función social. Se ha aprendido mucho sobre la incidencia de efectos tardíos gracias a los estudios de cohortes multicéntricos de gran tamaño como el **Childhood Cancer Survivor Study**, un estudio en marcha sobre las consecuencias biológicas y psicosociales en supervivientes, que ha proporcionado datos para elaborar guías de

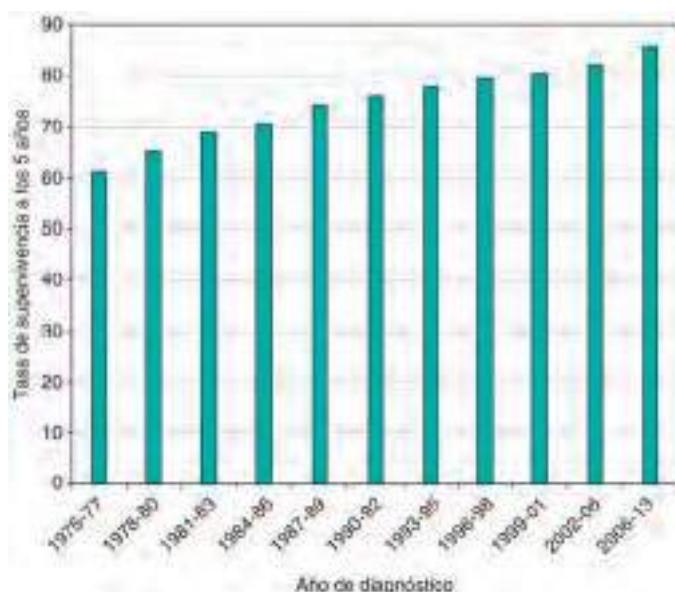


Fig. 518.1 Tasas de supervivencia a los 5 años (%) según el año de diagnóstico de todos los cánceres en niños de 19 años o más. La diferencia entre los períodos 1975-1977 y 2006-2013 es estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Las tasas se basan en el seguimiento de los pacientes hasta el 2014 de la base de datos de Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). (Datos recopilados de Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, editores: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, Section 29, Bethesda, MD, National Cancer Institute. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/. Basada en la presentación de datos de SEER de noviembre de 2016, publicados en la página web de SEER, abril de 2017.)

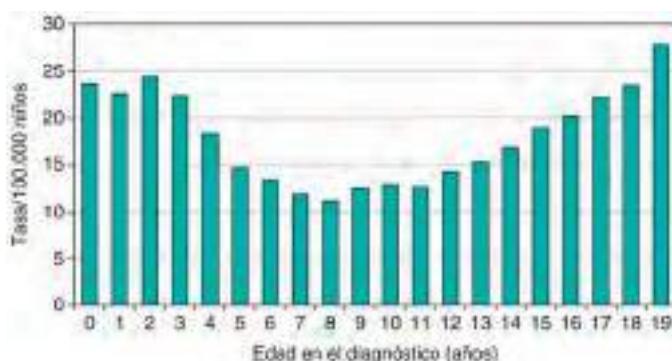


Fig. 518.2 Tasas de incidencia de cáncer específicas para la edad por cada 100.000 niños en Estados Unidos. Tasas basadas en datos de 2010-2014 de la base de datos SEER. (Datos recopilados de Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, editores: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, Section 29, Bethesda, MD, National Cancer Institute. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/. Basada en la presentación de datos de la SEER de noviembre de 2016, publicados en la página web de SEER, abril de 2017.)

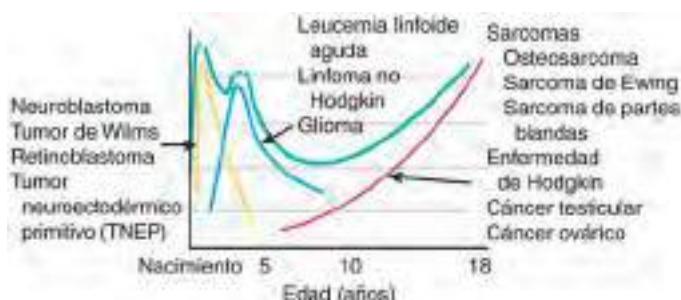


Fig. 518.3 Incidencia generalizada de los tipos más frecuentes de cáncer en los niños según la edad. La línea de puntos corresponde a la incidencia acumulada de todos los cánceres. (Por cortesía de Archie Bleyer, MD.)

Tabla 518.1 Incidencia ajustada por edad y tasa de supervivencia de las neoplasias malignas según el tipo de tumor en niños estadounidenses

	TASAS DE INCIDENCIA ANUAL POR 1 MILLÓN DE NIÑOS, 2010-2014					SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS (%), EDAD EN EL DIAGNÓSTICO ≤19 AÑOS, 2004-2011
	<1 años	1-4 años	5-9 años	10-14 años	15-19 años	
Todos los cánceres combinados	234	219	128	142	228	83
Leucemia (LLA/LMA)	51 (20/21)	93 (78/11)	44 (37/5)	35 (23/8)	36 (19/10)	83,5 (88/64)
Linfoma (Hodgkin)	— (—)	8 (1)	16 (4)	26 (11)	49 (30)	93 (97)
Tumores del SNC	42	50	45	43	55,5	74
Neuroblastoma	51	21	4	1	1	78,5
Neuroblastoma/Wilms (carcinoma renal)	14 (—)	19,5 (—)	5,5 (—)	0,6 (0,6)	— (1,8)	90,5
Hueso	—	2	6	14	14	71,5
Sarcomas de partes blandas	16	11	9	12	16	72
Retinoblastoma	28	9	—	—	—	95
Hepatoblastoma (carcinoma hepático)	13 (—)	6 (—)	— (—)	— (0,8)	— (0,8)	84
Tumores de células germinales	20,5	3,54	3	7	31,5	92
Cáncer epitelial maligno	—	2	5	17	54 (29*/10 [†])	92 (99,5*/95 [†])

Basada en la Clasificación Internacional de Cáncer Infantil (ICCC). Las tasas son por millón de niños y están ajustadas por edad a la población estándar estadounidense del año 2000.

*Carcinoma tiroideo

†Melanoma maligno.

—, indica que no fue posible calcular la tasa con menos de 16 casos por periodo de tiempo. LLA, leucemia linfoidal aguda; LMA, leucemia mieloide aguda; SNC, sistema nervioso central.

Datos recopilados de Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, editores: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, Section 29, Bethesda, MD, National Cancer Institute. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/. Basada en la presentación de datos de SEER de noviembre de 2016, publicados en la página web de SEER, abril de 2017.

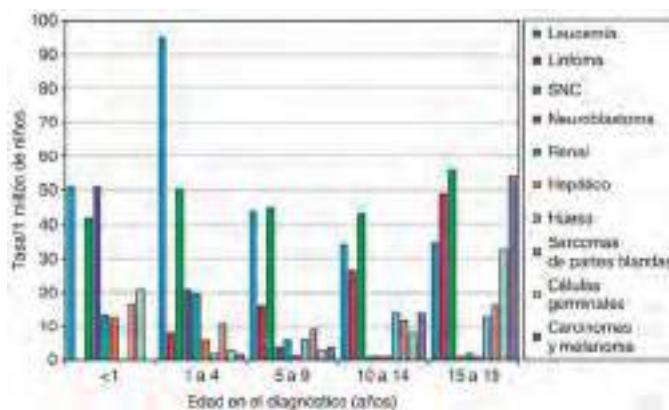


Fig. 518.4 Tasas de incidencia de cáncer de SEER por cada millón de niños según la Clasificación Internacional de Cáncer Infantil (ICCC) y edad de menos de 20 años. SNC, sistema nervioso central. (Datos recopilados de Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, editors: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, Section 29, Bethesda, MD, National Cancer Institute. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/. Basada en la presentación de datos de SEER de noviembre de 2016, publicados en la página web de SEER, abril de 2017.)

Tabla 518.2 Factores de riesgo conocidos de algunos cánceres infantiles

TIPO DE CÁNCER	FACTOR DE RIESGO	COMENTARIOS
Leucemia linfoide aguda	Radiación ionizante	Aunque principalmente tiene trascendencia histórica, la exposición prenatal a los rayos X diagnósticos aumenta el riesgo.
	Raza	También aumenta el riesgo la irradiación terapéutica para el cáncer.
	Factores genéticos*	Dos veces más frecuente en los niños blancos que en los negros en Estados Unidos. El síndrome de Down se asocia a un incremento del riesgo por 10 o por 20.
Leucemias mieloides agudas	Peso al nacimiento	La NF1, el síndrome de Bloom, la ataxia-telangiectasia, mutaciones de TP53 y la histiocitosis de células de Langerhans, entre otros, están asociados a riesgo elevado >4 kg aumenta el riesgo.
	Fármacos antineoplásicos	Los fármacos alquilantes y las epipodofilotoxinas aumentan el riesgo.
	Factores genéticos*	Fuerte relación con síndrome de Down y NF1. La monosomía 7 familiar y otros síndromes genéticos también aumentan el riesgo.
Cánceres cerebrales	Radioterapia craneal	Con excepción de la radioterapia contra el cáncer, los riesgos mayores relacionados con tratamientos radiactivos son ya únicamente de interés histórico.
	Factores genéticos*	La NF1 está fuertemente asociada a gliomas ópticos y menos a otros tumores del sistema nervioso central. La esclerosis tuberosa y otros síndromes genéticos aumentan el riesgo.
Enfermedad de Hodgkin	Antecedente familiar	Los gemelos monocigotos y hermanos de casos tienen riesgo elevado.
	Infecciones	El VEB aumenta el riesgo.
Linfoma no Hodgkin	Inmunodeficiencia	Los trastornos de inmunodeficiencia congénita o adquirida y los tratamientos inmunosupresores aumentan el riesgo.
	Infecciones	El VEB se relaciona con el linfoma de Burkitt en África.
Osteosarcoma	Radiaciones ionizantes	La radioterapia contra el cáncer y la exposición intensa al radio aumentan el riesgo.
	Quimioterapia	Los fármacos alquilantes aumentan el riesgo.
	Factores genéticos*	Aumento claro del riesgo en el síndrome de Li-Fraumeni y el retinoblastoma hereditario.
Sarcoma de Ewing	Raza	Los niños blancos tienen una incidencia 9 veces mayor que los niños negros en Estados Unidos.
Neuroblastoma		Neurocrustopatías.
Retinoblastoma	Factores genéticos*	Sin otros factores de riesgo confirmados.
Tumor de Wilms	Anomalías congénitas	La aniridia, el síndrome de Beckwith-Wiedemann y otros trastornos genéticos y congénitos aumentan el riesgo.
	Raza	La incidencia en niños asiáticos es alrededor de la mitad que en niños blancos y negros.
Rabdomiosarcoma	Anomalías congénitas y trastornos genéticos	El síndrome de Li-Fraumeni y la NF1 pueden aumentar el riesgo. Existe cierta coincidencia con defectos congénitos graves.
Hepatoblastoma	Factores genéticos*	El síndrome de Beckwith-Wiedemann, la hemihipertrofia, el síndrome de Gardner y un antecedente familiar de poliposis adenomatosa aumentan el riesgo.
Tumores malignos de células germinales	Criptorquidia	La criptorquidia es un factor de riesgo de tumores de células germinales testiculares.

*Véase el capítulo 519, tabla 519.2.

NF1, neurofibromatosis tipo 1; VEB, virus de Epstein-Barr.

Adaptada de Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, editors: *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States, 1975-1995*, SEER Program, NIH Pub No 99-4649, Bethesda, MD, 1999, National Cancer Institute. La publicación y los datos adicionales están disponibles en la página web de SEER (<http://www.seer.cancer.gov>).

asistencia clínica para los que han sobrevivido (<http://www.survivorshipguidelines.org>).

Dada la escasa frecuencia relativa de algunos tipos específicos de cáncer infantil, y la tecnología avanzada y la experiencia necesarias para diagnosticar, tratar y vigilar los efectos tardíos, todos los niños con cáncer deben tratarse con protocolos clínicos unificados en centros sanitarios de investigación clínica infantil siempre que sea posible. Para promover dicho tratamiento, el **Children's Oncology Group** es un consorcio de investigación multicéntrico que facilita la investigación cooperativa clínica, biológica y epidemiológica en más de 200 centros sanitarios afiliados en Estados Unidos, Canadá y otros países (<http://childrensoncologygroup.org/>). La participación coordinada en estos estudios de investigación ha sido uno de los factores principales del aumento de la supervivencia en muchos niños con cáncer. Dichas iniciativas en marcha son esenciales para conocer mejor la etiología de los cánceres infantiles, alargar la supervivencia de los que tienen peor pronóstico y mejorar la calidad de vida de los supervivientes.

MODIFICACIÓN DE LA INCIDENCIA DE CÁNCER

Los pediatras tienen la oportunidad excepcional de enseñar a los niños y adolescentes, y a sus progenitores, las medidas para prevenir el cáncer. Son pocas las causas ambientales reconocidas de cáncer infantil que se pueden evitar o contrarrestar. Un ejemplo es la vacuna de la **hepatitis B**, que disminuye el riesgo de carcinoma hepatocelular en la adolescencia y en la edad adulta, otro es la vacuna del **virus del papiloma humano** (VPH), que previene el cáncer de cuello uterino y cánceres anales y de orofaringe positivos para el VPH. La asociación entre exposición acumulativa a la radiación por pruebas diagnósticas radiológicas frecuentes como TC y el aumento del riesgo de cáncer años después preocupan mucho a los pediatras. Están evaluándose directrices para asegurar el uso clínico seguro de pruebas de diagnóstico por imagen (<http://www.imagegently.org/>). Un objetivo de la pediatría es *enseñar a los niños a adoptar estilos de vida saludables para reducir su riesgo de cáncer durante la vida adulta*, como evitar el tabaco, el alcohol, las dietas ricas en grasas y la obesidad. Cuanto antes adopten estos hábitos, mayor será el beneficio a lo largo de la vida y la probabilidad de conseguirlo y mantenerlo durante la vida adulta.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 519

Biología celular y molecular del cáncer

Kristopher R. Bosse y Stephen P. Hunger

El cáncer es un complejo de enfermedades originadas por alteraciones que pueden producirse en una amplia variedad de genes. Múltiples mutaciones, algunas de la línea germinal pero la mayoría adquiridas (somaticas), son necesarias para que las células se vuelvan completamente malignas. Estas mutaciones provocan alteraciones en los procesos celulares normales que controlan la proliferación y la supervivencia de las células, como la transducción de señal, la regulación del ciclo celular, la reparación de ADN, la diferenciación y el crecimiento celular, la regulación de la traducción, la senescencia y la apoptosis (muerte celular programada).

GENES IMPLICADOS EN LA ONCOGENIA

En el desarrollo del cáncer están implicadas dos clases principales de genes: oncogenes y genes supresores de tumores. Los **protooncogenes** son genes celulares importantes para la función celular normal y codifican distintas proteínas, como los factores de transcripción, los factores de crecimiento y los receptores del factor de crecimiento. Estas proteínas son componentes fundamentales del mecanismo de transducción de la señal que regula el crecimiento, la división y la diferenciación celular. Los protooncogenes pueden

alterarse para formar **oncogenes** (genes que, una vez traducidos, pueden ocasionar la transformación maligna de una célula).

Los oncogenes pueden dividirse en cinco clases diferentes según su mecanismo de acción. Los cambios en alguno de estos componentes celulares normales pueden producir un crecimiento celular desregulado. Algunos oncogenes codifican **factores de crecimiento** que se unen a un receptor y estimulan la producción de una proteína. Otros oncogenes codifican **receptores del factor de crecimiento**, los cuales son proteínas en la superficie celular. Cuando los factores de crecimiento se unen a un receptor del factor de crecimiento, pueden activarlo o desactivarlo. Las modificaciones mutacionales o postraduccionales del receptor pueden provocar que un receptor permanezca continuamente activado con el consiguiente crecimiento desregulado. Los **transductores de señal** o efectores forman otra clase. Los transductores de señal son responsables de llevar la señal desde el receptor en la superficie celular hasta el núcleo celular. Los **factores de transcripción** son moléculas que se unen a zonas específicas del ADN y controlan la transcripción. *MYC* y *MYCN* son ejemplos de un factor de transcripción que, cuando se activa por mutación o amplificación, produce una sobreestimulación de la división celular. La última clase de oncogenes son los que **interfieren con la apoptosis**. Las células que ya no responden a la señal de muerte celular pueden conducir a una proliferación celular incontrolada.

Los tres mecanismos principales por los que se activan los protooncogenes son **amplificación**, **mutación** y **translocación** o **deleción intersticial** (tabla 519.1). *MYC* o *MYCN*, que codifican las proteínas que regulan la transcripción, son un ejemplo de protooncogén activado mediante amplificación. Los pacientes con neuroblastoma en los que el gen *MYCN* está amplificado 10-300 veces tienen peor pronóstico. Las mutaciones puntuales pueden activar también los protooncogenes. El protooncogén *NOTCH1* codifica un receptor unido a la membrana que es parte integral de las vías de destino y diferenciación de la célula durante el desarrollo normal y que se somete a una división proteolítica en la activación inducida por el ligando, de modo que la proteína puede entrar en el núcleo y activar la transcripción del gen diana. *NOTCH1* está mutado en al menos el 50% de las leucemias linfoblásticas agudas de células T, y da como resultado una proteína constitutivamente activada importante en la leucemogénesis.

El tercer mecanismo por el que se activan los protooncogenes es la translocación cromosómica o la delección intersticial. En algunas leucemias y linfomas, las secuencias controladoras del factor de transcripción cambian de posición para situarse delante de los genes para los receptores de linfocitos T o las inmunoglobulinas, provocando una transcripción desregulada de estos genes y leucemogénesis. Un ejemplo destacable son las translocaciones que ponen al *c-MYC* bajo el control del gen de la cadena pesada de inmunoglobulinas (*IGH*), los genes de la cadena ligera kappa (*IGK*) o lambda (*IGλ*) en el **linfoma de Burkitt**. Las translocaciones cromosómicas que unen genes de dos cromosomas diferentes o delecciones o inversiones intersticiales dentro de un cromosoma pueden también dar lugar a **genes de fusión**; la transcripción del gen de fusión conlleva la producción de una proteína híbrida con actividad nueva y potencialmente oncogénica. Algunos ejemplos de cánceres asociados a genes de fusión son los tumores sólidos infantiles, el **sarcoma de Ewing** [*t(11;22)*] y el **rabdomiosarcoma alveolar** [*t(2;13)* o *t(1;13)*]. Estas translocaciones provocan nuevas transcripciones del ARN mensajero que son útiles como marcadores diagnósticos. La translocación mejor conocida en la leucemia es el **cromosoma Filadelfia** [*t(9;22)*], que produce la proteína BCR/ABL1 presente en la leucemia mieloide crónica y subtipos específicos de leucemia linfoblástica aguda. BCR-ABL1 es una tirosina cinasa activa. Además, la proteína se localiza en el citoplasma en vez de en el núcleo, exponiendo la cinasa a una variedad nueva de sustratos

Otro mecanismo implicado en la oncogenia es la alteración de la regulación de los genes supresores tumorales. Los genes supresores tumorales son reguladores importantes del crecimiento celular y de la apoptosis. Se denominan oncogenes **recesivos** porque, para la expresión de un fenotipo maligno, es necesaria la inactivación de ambos alelos de un gen supresor tumoral.

El modelo de desarrollo del cáncer «por dos impactos» de Knudson estaba basado en el retinoblastoma tumoral del ojo, que se desarrolla a una edad significativamente más joven en niños con la forma familiar frente a la forma esporádica de la enfermedad, y en que los tumores a menudo eran multifocales en los casos familiares pero casi siempre unifocales en los casos esporádicos. Knudson postuló que los casos esporádicos de retinoblastoma requerían mutaciones somáticas para inactivar ambas copias de un gen, mientras que, en los casos familiares, los niños deben heredar un alelo inactivado de un progenitor y, por consiguiente, solo es necesaria la inactivación somática del único alelo normal restante. Esta hipótesis se demostró 15 años más tarde con el descubrimiento del gen *RB* supresor de tumores.

La **TP53** es otra proteína supresora tumoral importante, denominada «guardián del genoma» porque detecta la presencia de daño cromosómico y

Tabla 519.1

Activadores de oncogén de tumores infantiles

MECANISMO	CROMOSOMA	GENES	FUNCIÓN DE PROTEÍNA	TUMOR
Translocación cromosómica	t(9;22) t(1;19) t(8;14) t(15;17) 11q23 y otros (alrededor de 50 patrones de fusión) t(12;21) t(2;13) o t(1;13) t(11;22)	BCR-ABL1 TCF3 (E2A)-PBX1 MYC-IGH PML-RAR α KMT2A (MLL) ETV6-RUNX1 PAX3 o 7-FOXO1 EWS-FLI1	Tirosina cinasa híbrida Factor de transcripción híbrido Factor de transcripción Factor de transcripción híbrido Regulación de la expresión génica Proteína híbrida Factor de transcripción Factor de transcripción	LMC, LLA LLA Linfoma de Burkitt LPMA Leucemia infantil, LLA, LMA, leucemias relacionadas con el tratamiento LLA Rabdomiosarcoma Sarcoma de Ewing
Amplificación de gen	2p 7p	MYCN EGFR	Factor de transcripción Receptor del factor de crecimiento, tirosina cinasa	Neuroblastoma Glioblastoma, cáncer de pulmón
Mutación puntual	1p o 12p 10q 2p 9q	NRAS o KRAS RET ALK NOTCH1	Guanosina trifosfataza Tirosina cinasa Tirosina cinasa Receptor transmembrana	LMA, LLA, LMMJ, rabdomiosarcoma, neuroblastoma NEM2 Neuroblastoma LLA

LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMA, leucemia mieloide aguda; LMC, leucemia mieloide crónica; LMMJ, leucemia mielomonocítica juvenil; LPMA, leucemia promielocítica aguda; NEM2, neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

evita que la célula se divida hasta que se hayan realizado las reparaciones. En presencia de daño a pesar de la reparación, TP53 inicia la apoptosis y la célula muere. Más del 50% de todos los tumores tienen proteínas TP53 anómalas. Las mutaciones en el gen *TP53* son importantes en muchos cánceres, como el carcinoma de mama, colorrectal, pulmonar, esofágico, gástrico, ovárico y prostático, así como los gliomas, los sarcomas y algunas leucemias.

SÍNDROMES CON PREDISPOSICIÓN AL CÁNCER

Varios síndromes están asociados a un aumento del riesgo de presentar cánceres, que pueden caracterizarse por mecanismos diferentes (tabla 519.2). Uno de estos mecanismos es la *inactivación de genes supresores tumorales* como *RB* en el **retinoblastoma familiar**. Cabe destacar que los pacientes con retinoblastoma en los que está inactivado uno de los alelos en todas las células, tienen también un riesgo muy alto de presentar un osteosarcoma. También se ha descrito un síndrome familiar, el **síndrome de Li-Fraumeni**, en el que se hereda un alelo *TP53* mutante, en pacientes con sarcomas, leucemias, carcinoma adrenocortical y cánceres de mama, hueso, pulmón y encéfalo. La **neurofibromatosis (NF)** es una enfermedad caracterizada por la proliferación de células originadas en la cresta neural. Los pacientes con NF tienen un riesgo más alto de desarrollar tumores del sistema nervioso, cáncer de mama, leucemia, feocromocitoma y otros tumores. La NF se hereda con carácter autosómico dominante, aunque el 50% de los casos carecen de antecedente familiar y pueden ser secundarios a la tasa elevada de mutaciones espontáneas del gen *NF1*.

Un segundo mecanismo responsable de una predisposición hereditaria a desarrollar cáncer implica *defectos en la reparación del ADN*. Los síndromes asociados a un número excesivo de cromosomas rotos causados por defectos de reparación son el **síndrome de Bloom** (talla baja, eritema telangiectásico fotosensible), la **ataxia-telangiectasia** (ataxia infantil con degeneración neuromotora progresiva, telangiectasias oculares) y la **anemia de Fanconi** (talla baja, anomalías óseas y renales, pancitopenia). Como consecuencia de la alteración de la capacidad para reparar defectos cromosómicos, las células acumulan ADN anómalo que conduce a una tasa significativamente alta de cáncer, especialmente de leucemia. La **xerodermia pigmentosa** aumenta del mismo modo el riesgo de cáncer de piel, debido a los defectos en la reparación del ADN dañado por la luz ultravioleta. Estos trastornos tienen un patrón autosómico recesivo.

El tercer tipo de predisposición hereditaria al cáncer se caracteriza por *defectos en la vigilancia inmunitaria*. Este grupo comprende pacientes con **síndrome de Wiskott-Aldrich**, inmunodeficiencia combinada grave, inmunodeficiencia variable común y síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X. Los cánceres más frecuentes en estos pacientes son los linfomas y las leucemias. Las tasas de curación de los niños inmunodeprimidos con cáncer son mucho más bajas que las de los niños inmunocompetentes con cánceres similares, lo que indica la participación del sistema inmunitario en el tratamiento y en la prevención del cáncer.

Los **estudios de asociación del genoma completo (GWAS)** en una diversa gama de tumores infantiles, incluyendo la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y el neuroblastoma, han definido **polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)** comunes en genes que están asociados con la predisposición al cáncer y definen colectivamente regiones del genoma que son críticas en la carcinogénesis. Estas alteraciones pueden ocurrir en las regiones codificantes o no codificantes del genoma y normalmente conducen a un aumento relativamente modesto del riesgo de cáncer (2-10 veces más) comparado con los síndromes de susceptibilidad al cáncer vistos anteriormente, que pueden estar asociados con un riesgo de por vida de un 50-100% de desarrollar cáncer. Además, los esfuerzos de **secuenciación del genoma completo** en diversos cánceres pediátricos han identificado que al menos el 8% de los niños que desarrollan una neoplasia tienen una mutación genética que predispone al cáncer de línea germinal. Muchas de estas mutaciones predisponentes se producen en niños sin antecedentes familiares de cáncer o de un síndrome de predisposición al cáncer conocido.

OTROS FACTORES ASOCIADOS A ONCOGENIA

Virus

Se ha implicado a varios virus en la patogenia del cáncer. La asociación entre el **virus de Epstein-Barr (VEB)** y el linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo se identificó hace más de 40 años, aunque la infección por el VEB es insuficiente para la transformación maligna. El VEB se asocia también a enfermedad de Hodgkin con celularidad mixta y pleción linfocítica, así como a algunos linfomas de linfocitos T, lo que resulta bastante interesante, porque normalmente el VEB no infecta los linfocitos T. Las pruebas más concluyentes de la implicación del VEB en la linfogénesis es el papel causal directo del VEB en la **enfermedad linfoproliferativa de linfocitos B** en pacientes inmunodeprimidos, especialmente aquellos con infección por el VIH o aquellos que reciben inmunosupresión después de un trasplante de órganos. El **virus del herpes humano 8 (VHH-8)** está asociado con el desarrollo del sarcoma de Kaposi.

Los niños con una infección crónica por el **virus de la hepatitis B (VHB)** (positivos para el antígeno de superficie VHB) tienen 100 veces más riesgo de desarrollar un **carcinoma hepatocelular**. En los adultos, el periodo de latencia entre la infección vírica y el desarrollo de carcinoma hepatocelular se approxima a 20 años. Sin embargo, en niños infectados mediante transmisión perinatal, el periodo de latencia puede ser corto, de 6-7 años. No se conocen bien los factores adicionales necesarios para la transformación maligna de los hepatocitos infectados por dicho virus. La infección por el **virus de hepatitis C** es otro factor de riesgo de carcinoma hepatocelular y también se asocia con una subclase de linfoma no Hodgkin de células B como el linfoma esplénico.

Casi todos los carcinomas del cuello uterino están causados por el **virus del papiloma humano (VPH)**. Los VPH de riesgo alto son los tipos 16 y 18, pero también los tipos 31, 33, 34, 45, 52 y 58, que juntos causan más del

Tabla 519.2 Predisposición genética o familiar al cáncer

ENFERMEDAD	TUMOR/CÁNCER	COMENTARIO
SÍNDROMES DE DELECIÓN/ANEUPLOIDÍA CROMOSÓMICO		
Síndrome de delección del cromosoma 11p	Tumor de Wilms	También conocido como el síndrome WAGR (tumor de Wilms, aniridia, alteraciones genitourinarias, retraso mental); las delecciones habitualmente incluyen el gen <i>WT1</i>
Síndrome de delección del cromosoma 13q	Retinoblastoma, sarcoma	Asociado a discapacidad intelectual, malformaciones craneales características; las delecciones habitualmente incluyen el gen <i>RB1</i>
Trisomía 21	LLA, LMA, LMCA, TMT	Aumento de 20 veces del riesgo de LLA, aumento a 500 veces de LMCA; altas tasas de curación; más propenso a la toxicidad por quimioterapia; la LMCA se asocia a mutaciones de GATA1
Síndrome de Klinefelter (47, XXY)	Cáncer de mama, tumores de células germinales extragonadales	Más frecuentemente trisomía 8 en mosaico
Trisomía 8 Monosomía 5 o 7	Neoplasia mieloide LMA, SMD	
SÍNDROME DE INESTABILIDAD CROMOSÓMICA		
Xeroderma pigmentosa	Carcinoma basocelular o espinocelular, melanoma	Autosómica recesiva; incapacidad para reparar el ADN dañado por radiación UV; mutación en el gen <i>XP</i>
Anemia de Fanconi	LMA, SMD, tumores de cabeza, cuello y piel infrecuentes, cánceres digestivos y genitourinarios	Autosómica recesiva; fragilidad cromosómica; prueba de diepoxybutano positiva; mutaciones en la familia del gen <i>FANCX</i> (incluye al menos 15 miembros)
Síndrome de Bloom	LMA, SMD, linfoma y tumores sólidos	Asociado con un déficit de crecimiento, eritema malar; autosómico recesivo; aumento de intercambio de cromátida hermana (ICH); mutaciones en el gen <i>BLM</i> ; miembro del gen helicasa RecQ (desenrolla el ADN)
Ataxia-telangiectasia	Linfoma, leucemia, con menos frecuencia tumores sólidos del sistema nervioso central y otros tumores sólidos	Asociada con ataxia progresiva, telangiectasias oculocutáneas; autosómica recesiva; sensibilidad a la radiación que produce daño en el ADN; aumenta el riesgo de morbilidad por el tratamiento; mutación bialélica en el gen supresor tumoral <i>ATM</i>
Síndrome de rotura de Nijmegen	Leucemia, linfoma	Asociado con microcefalia, fascies características, inmunodeficiencia; mutación bialélica en el gen <i>NBN</i>
Síndrome de Werner (progeria)	Sarcomas de partes blandas, osteosarcoma, melanoma	Asociado con envejecimiento acelerado; autosómico recesivo; mutación en el gen <i>WRN</i>
SÍNDROMES DE INMUNODEFICIENCIA		
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Linfoma, leucemia	Asociado con trombocitopenia, eczema e infecciones recurrentes; recesivo ligado al cromosoma X; mutación en el gen <i>WASP</i>
Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (XLP)	Enfermedad linfoproliferativa de células B, linfomas, LHH	Asociado a infección por VEB fulminante y a menudo mortal; ligado al cromosoma X; mutación en el gen <i>SH2D1A</i>
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA)	Trastornos linfoproliferativos, cáncer colorrectal	Asociada con ausencia de linfocitos B; ligada al cromosoma X; mutación en el gen <i>BKT</i>
Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)	Leucemia, linfoma	Ligada al cromosoma X o autosómica recesiva; mutaciones en los genes <i>IL2RG</i> y <i>ADA</i>
SÍNDROMES DERIVADOS DE LA MUTACIÓN DE LOS GENES		
Neurofibromatosis 1	Neurofibroma, glioma óptico, neurinoma del acústico, astrocitoma, meningioma, feocromocitoma, rabdomiosarcoma, TMVNP, neuroblastoma, leucemia	Asociada con máculas café con leche, pecas a nivel axilar e inguinal, nódulos de Lisch; autosómica dominante; mutaciones en el gen supresor tumoral <i>NF1</i>
Neurofibromatosis 2	Neurinomas acústicos bilaterales, meningiomas	Autosómica dominante; mutaciones en el gen supresor tumoral <i>NF2</i>
Esclerosis tuberosa	Angiofibromas faciales, carcinoma de células renales, angiomiolipomas, rabdomioma miocárdico	Autosómica dominante; mutaciones en el gen supresor tumoral <i>TSC1</i> o <i>TSC2</i>
Síndrome de Noonan	LMMJ, LLA, neuroblastoma, tumores cerebrales	Asociado con diferentes características faciales, baja estatura y defectos cardíacos; autosómico dominante; causado por mutaciones en la vía RAS/MAPK (más frecuentemente en <i>PTPN11</i>)
Síndrome de Gorlin-Goltz (síndrome del carcinoma basocelular nevoideo)	Múltiples carcinomas basocelulares, meduloblastoma	Asociado con queratosis odontogénicas, alteraciones del esqueleto y la piel; autosómico dominante; mutación en el gen <i>PTCH1</i> o <i>SUFU</i>
Síndrome de Li-Fraumeni	Osteosarcoma, sarcoma de partes blandas, leucemia aguda, tumores cerebrales y de mama, tumores corticales suprarrenales	Autosómico dominante; mutaciones en el gen supresor tumoral <i>TP53</i>
Síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW)	Tumor de Wilms, hepatoblastoma, neuroblastoma y rabdomiosarcoma	Asociado con macrosomía, macroglosia, hemihipertrofia, onfalocele; alteraciones del cromosoma 11p15 epigenéticas/genómicas
Síndrome de Von Hippel-Lindau	Hemangioblastoma de cerebro y retina, feocromocitoma, carcinoma de células renales	Autosómico dominante; mutaciones del gen supresor tumoral <i>VHL</i>
Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (síndrome de Wermer)	Tumores de paratiroides, de células del islote pancreático e hipofisis	Asociada con hiperparatiroidismo, SZE; autosómica dominante; mutaciones en el gen supresor tumoral <i>MEN1</i>

Tabla 519.2 Predisposición genética o familiar al cáncer (cont.)

ENFERMEDAD	TUMOR/CÁNCER	COMENTARIO
Síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (síndrome de Sipple)	Cárcinoma medular de tiroides, tumores de paratiroides, feocromocitoma	Asociado con hiperparatiroidismo; autosómico dominante; mutaciones del gen <i>RET</i>
Neoplasia endocrina múltiple tipo 2B (síndrome de neuroma mucoso múltiple)	Neuroma mucoso, feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides	Asociada con hábito marfanoide, neuropatía; autosómica dominante; mutaciones en el gen <i>RET</i>
Poliposis adenomatosa familiar (PAF)	Cárcinomas colorrectales, tiroides, de estómago e intestino delgado, hepatoblastoma	Asociada con poliposis múltiple colónica; autosómica dominante; mutaciones en el gen <i>APC</i>
Síndrome de poliposis juvenil	Cáncer colorrectal, estomacal, del intestino delgado y rectal	Autosómico dominante; mutaciones en los genes <i>BMPR1A</i> y <i>SMAD4</i>
Cáncer colorrectal sin poliposis hereditario (CCPNH, síndrome de Lynch)	Cáncer colorrectal, endometrial y estomacal, muchos otros cánceres	Autosómico dominante; mutaciones en los genes de reparación de desequilibrio del ADN <i>MSH2</i> , <i>MLH1</i> , <i>PMS1</i> , <i>PMS2</i> y <i>MSH6</i> ,
Síndrome de Turcot	Cáncer colorrectal, tumores cerebrales (glioblastoma, meduloblastoma)	Autosómico dominante; mutaciones en el gen <i>APC</i> o <i>MLH1</i>
Síndrome de Gardner	Cáncer colorrectal, otros tumores similares a los de la PAF	Subtipo de PAF; autosómico dominante; mutaciones en el gen <i>APC</i>
Síndrome de Peutz-Jeghers	Cáncer de mama, cáncer colorrectal	Asociado a pólipos hamartomatosos del tracto GI; pecas en la boca, labios, dedos y pies; autosómico dominante; mutaciones en el gen <i>STK11</i>
Hemocromatosis hereditaria	Cárcinoma hepatocelular	Autosómica dominante; mutaciones en el gen <i>HFE</i> ; cáncer asociado a cirrosis hepática
Glucogenosis tipo 1 (enfermedad de Von Gierke)	Cárcinoma hepatocelular, adenomas hepáticos	Autosómica recesiva; mutaciones en <i>G6PC</i> o <i>SLC37A4</i>
Anemia de Blackfan-Diamond (ABD)	Cáncer colorrectal y otros cánceres GI, LMA, SMD, osteosarcoma	Autosómica dominante; mutaciones en la subunidad larga o corta asociadas a genes de la proteína ribosomal (más frecuentemente <i>RPS19</i>)
Síndrome de Shwachman-Diamond	LMA, SMD	Asociado con neutropenia, diarrea y retraso en el desarrollo; autosómico recesivo; mutaciones en el gen <i>SBDS</i>
Síndrome DICER1	Blastoma pleuropulmonar (BPP), nefromas císticos, tumores de ovario de las células de Sertoli, bocio multinodular	Autosómico dominante; asociado con mutaciones en el gen <i>DICER1</i>
Neuroblastoma familiar	Neuroblastoma	Autosómico dominante; mutaciones en <i>ALK</i> o <i>PHOX2B</i>
Síndrome de feocromocitoma-paraganglioma hereditario (FC/PG)	Paraganglioma, feocromocitomas	Autosómico dominante; mutaciones en la enzima mitocondrial en la familia succinato deshidrogenasa (<i>SDHA</i> , <i>B</i> , <i>C</i> o <i>D</i>)
Neutropenia congénita o cíclica	LMA, SMD	Asociado con aumento de las infecciones bacterianas; normalmente autosómica dominante; mutaciones en los genes <i>ELANE</i> o <i>HAX1</i> (síndrome de Kostmann)

GI, gastrointestinal; GU, genitourinario; LHH, linfohistiocitosis hemofagocítica; LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMA, leucemia mieloide aguda; LMCA, leucemia megacariocítica aguda; LMMJ, leucemia mielomonocítica juvenil; SMD, síndrome mielodisplásico; SZE, síndrome de Zollinger-Ellison; TMT, trastorno mieloproliferativo transitorio; TMVNP, tumor maligno de la vaina del nervio periférico.

90% de los cánceres cervicales. Las vacunas contra los principales subtipos onco génicos ya están disponibles y es probable que salven cientos de millones de vidas en todo el mundo. Los VPH de riesgo bajo, como los tipos 6 y 11, presentes con frecuencia en las verrugas genitales, casi nunca se asocian a cáncer. Igual que en otros cánceres asociados a virus, la presencia de VPH no es suficiente para causar una transformación maligna. Se cree que el mecanismo por el que las **oncoproteínas** asociadas al **VPH E6** y **E7** provocan la transformación maligna involucra tanto a la **TP53** como a la proteína supresora de tumores **RB**, así como a otras vías que son cruciales en la progresión del ciclo celular, el mantenimiento de la telomerasa, la estabilidad genómica y la apoptosis.

Impronta genómica

El desarrollo de cáncer se ha relacionado también con el *sellado genómico*, que es la inactivación selectiva de uno de dos alelos de ciertos genes, dependiendo del origen de los padres. El **síndrome de Beckwith-Wiedemann** (SBW), el trastorno de impronta más comúnmente identificado, es un crecimiento excesivo caracterizado por macrosomía, macroglosia, hemihipertrofia, onfalocele y anomalías renales que también se asocia a aumento del riesgo de tumor de Wilms, hepatoblastoma, rhabdomicarcoma, neuroblastoma y carcinoma corticosuprarrenal. Este aumento del riesgo de desarrollar cáncer está directamente relacionado con cambios en el patrón del promotor de los

patrones de metilación (o falta de heterocigosidad) o impronta de genes en el cromosoma 11p15.5. Normalmente, el alelo derivado de la madre del *IGF2* (receptor 2 del factor de crecimiento insulínico) en este locus genómico está inactivado, suprimiendo así la expresión del *IGF2*. Sin embargo, los niños con SBW muestran una ganancia de metilación en esta región promotora, lo que permite la expresión de los alelos *IGF2* tanto maternos como paternos, que conduce a la sobreexpresión del factor de crecimiento. Al mismo tiempo, el gen materno vecino *H19* (que codifica el ARN no codificante y el micro-ARN fundamental en la supresión del crecimiento), es silenciado por esta hipermethylación, provocando finalmente un fenotipo de procreación y predisposición al desarrollo del tumor.

Telomerasa

Los **telómeros** son una serie de decenas a miles de repeticiones TTGAGG en los extremos de los cromosomas importantes para estabilizar los extremos cromosómicos y disminuir la degradación, translocación y pérdida de material de ADN. Con la replicación del ADN se produce un acortamiento progresivo de la longitud del telómero, que es un distintivo de envejecimiento celular y actúa como una señal de senescencia. En la mayoría de los cánceres, la **telomerasa** (codificada por el gen *TERT*), una enzima que agrega telómeros a los extremos de los cromosomas, se activa, por lo general a través de mutaciones en el promotor *TERT*. El mantenimiento de la longitud de los

telómeros, en los tumores relacionados con la telomerasa, permite la proliferación celular sin restricciones, aliviando un punto de control principal de la vida celular.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 520

Principios del diagnóstico de cáncer

A. Kim Ritchey y Erika Friehling

El cáncer infantil es poco frecuente y puede manifestarse con síntomas de enfermedades benignas. El reto para el pediatra es estar alerta ante los indicios que hacen sospechar un cáncer. Además de las manifestaciones típicas, cualquier *síntoma o signo incierto persistente* debe evaluarse como si estuviera causado por un cáncer o un trastorno precanceroso. Como parte de la evaluación diagnóstica, el pediatra y el oncólogo pediátrico deben comunicar el diagnóstico posible al paciente y a la familia de manera sensible e informativa.

SIGNS Y SÍNTOMAS

Los síntomas y los signos de cáncer son diversos e inespecíficos en los pacientes pediátricos. Los tipos de cáncer que aparecen durante los primeros 20 años de vida varían mucho en función de la edad, más que a cualquier otra edad (v. cap. 518). A diferencia de los cánceres en adultos, los cánceres infantiles se originan por lo general en estructuras viscerales más profundas y en el parénquima de los órganos en vez de en las capas epiteliales que revisten los conductos y las glándulas de los órganos y de la piel. En los niños es frecuente que la enfermedad esté diseminada en el momento del diagnóstico, y los síntomas y signos iniciales suelen estar causados por afectación sistémica. En un estudio, el dolor fue uno de los síntomas iniciales en más de la mitad de los niños con cáncer. Los lactantes y los niños pequeños no pueden expresar ni localizar bien sus síntomas.

Los tumores sólidos pueden producir **efecto masa** inespecífico, como la compresión de las vías respiratorias torácicas o de la vena cava superior (linfoma), el quiasma óptico y la región hipotalámica-hipofisaria (craneofaringioma) y el cuarto ventrículo (astrocitoma cerebeloso). Otro factor es la variabilidad de la fisiología y la biología del huésped relacionada con el crecimiento y el desarrollo durante la lactancia, la infancia y la adolescencia.

Los signos de cáncer en los niños se atribuyen con frecuencia a otras causas antes de detectar el cáncer. Los retrasos diagnósticos son especialmente problemáticos durante la adolescencia tardía y son consecuencia de diversos factores preponderantes en este grupo de edad, como la pérdida de la cobertura sanitaria.

Aunque no hay un conjunto claramente establecido de signos de alarma de cáncer en personas jóvenes, los cánceres más frecuentes en los niños permiten establecer algunas recomendaciones que pueden ser útiles para detectar sin retraso los signos y los síntomas de cáncer (**tabla 520.1**). La mayoría de los signos y síntomas son inespecíficos y pueden corresponder a otras posibilidades en un diagnóstico diferencial. No obstante, estos indicios comprenden los cánceres infantiles más frecuentes y han sido muy útiles para el diagnóstico precoz.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física de un niño con cáncer depende de si el cáncer es sistémico o localizado. Los cánceres infantiles más frecuentes afectan al **sistema linfohematopoyético**. Cuando el cáncer afecta a la médula ósea (p. ej., leucemia, neuroblastoma diseminado), los hallazgos característicos son palidez por anemia; hemorragia, petequias o púrpura por trombopenia o coagulopatía; celulitis u otras infecciones localizadas por leucopenia; y nódulos cutáneos (sobre todo en lactantes) y hepatosplenomegalia por leucocitosis maligna. Las anomalías observadas en los cánceres linfáticos son **adenopatías periféricas** (**fig. 520.1**) y signos del síndrome de vena cava superior por una **masa mediastínica anterior** (**fig. 520.2**), como disnea, y congestión y edema facial y cervical. El aumento de tamaño de los ganglios linfáticos cervicales es frecuente en los niños, pero si es persistente, progresivo e indoloro indica con frecuencia un **linfoma**. En concreto, una adenopatía supraclavicular debe hacer sospechar un cáncer subyacente.

Las **anomalías del sistema nervioso central** (SNC) que pueden indicar cáncer son: disminución del nivel de conciencia, parálisis de pares craneales, ataxia, convulsiones afebriles, ptosis, disminución de la agudeza visual, déficits neuroendocrinos e hipertensión intracranial, que puede diagnosticarse por la presencia de papiledema (**fig. 520.3**). Todo déficit neurológico focal en el sistema sensitivo o motor, especialmente una disminución de la función de un par craneal, obliga a realizar una evaluación adicional para descartar cáncer.

Las **masas abdominales** pueden ser altas, centrales o bajas. Los cánceres en la región abdominal superior son: tumor de Wilms, neuroblastoma, hepatoblastoma, tumores de células germinales y sarcomas. La hepatomegalia o la esplenomegalia por leucemia pueden confundirse con una masa abdominal alta. Las masas en la región central del abdomen son: linfoma no Hodgkin, neuroblastoma, tumores de células germinales y sarcomas. Las masas abdominales son: tumores ováricos, tumores de células germinales y sarcomas.

El **rhabdiosarcoma** produce con frecuencia una masa en una extremidad, sobre todo en adolescentes. Estos tumores pueden tener un aspecto benigno, pero igual que en las masas sin causa justificada, es necesaria una atención inmediata. Las masas sacrococcígeas en recién nacidos suelen ser teratomas, que por lo general son benignos pero pueden sufrir una transformación maligna si no se extirpan pronto. El **neuroblastoma** puede producir manchas en «magdalena de arándanos» en la piel de neonatos o equimosis periorbitaria en los niños mayores.

Los signos oftalmológicos de cáncer son **reflejo pupilar blanco** (**fig. 520.4**) en vez del reflejo rojo normal de la luz incidente. Un reflejo pupilar blanco es esencialmente patognomónico de retinoblastoma, pero algunos trastornos benignos pueden producir un hallazgo similar. El exoftalmo puede estar causado por rhabdiosarcoma, neuroblastoma, linfoma e histiocitosis de células de Langerhans. El síndrome de Horner, la heterocromía del iris y el opsoclono-mioclono hacen sospechar un diagnóstico de neuroblastoma.

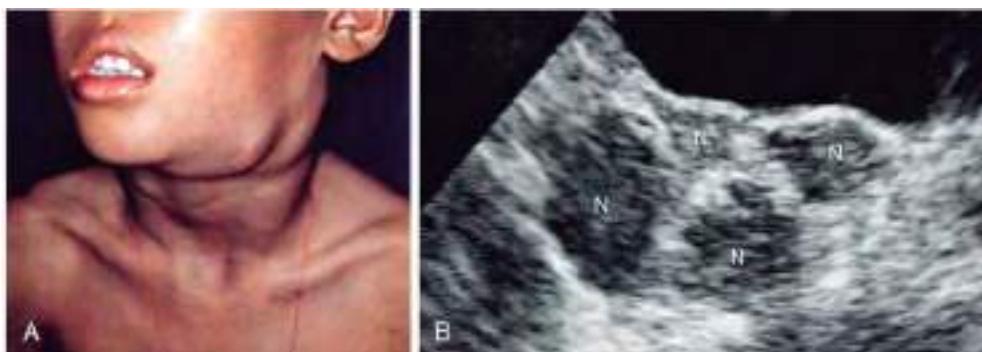


Fig. 520.1 Adenopatía cervical. Manifestaciones en (A) la exploración física y (B) en la ecografía. N, adenopatías anormalmente alargadas. (De Sinniah D, D'Angio GJ, Chatten J, et al: *Atlas of pediatric oncology*, London, 1996, Arnold.)

Tabla 520.1 Manifestaciones frecuentes de los cánceres infantiles

	SÍGNOS Y SÍNTOMAS	CAUSA PROBABLE	DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO POSIBLE
Inespecíficos/sistémicos	Fiebre, infección persistente o recurrente, neutropenia	Infiltración de médula ósea	Leucemia, neuroblastoma
	Fiebre idiopática, pérdida de peso, sudos nocturnos	Linfoma	Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin
	Adenopatía indolora persistente	Linfoma, tumor sólido metastásico	Leucemia, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de Burkitt, carcinoma tiroideo
	Hipertensión	Tumor renal o suprarrenal	Neuroblastoma, feocromocitoma, tumor de Wilms
	Masa de partes blandas	Tumor local o metastásico	Sarcoma de Ewing, osteosarcoma, neuroblastoma, carcinoma tiroideo, rabdomiosarcoma, histiocitosis de células de Langerhans
Neurológicos/oftalmológicos	Cefalea con vómitos, alteraciones visuales, ataxia, papiledema, parálisis de pares craneales	Hipertensión intracranial	Tumor cerebral primario; metástasis
	Leucocoria (pupila blanca)	Masa retiniana	Retinoblastoma
	Equimosis periorbitaria	Metástasis	Neuroblastoma
	Miosis, ptosis, heterocromía	Síndrome de Horner, compresión de nervios simpáticos cervicales	Neuroblastoma
	Opsoclono-mioclono, ataxia	¿Neurotransmisores? ¿Autoinmunidad?	Neuroblastoma
Respiratorios/torácicos	Opsoclono-mioclono, ataxia	Tumor orbital	Rabdomiosarcoma, linfoma, histiocitosis de células de Langerhans
	Exoftalmos, proptosis		
	Tos, estridor, neumonía, compresión traqueal/bronquial; síndrome de vena cava superior	Masa mediastínica anterior	Tumor de células germinales, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin
	Compresión vertebral o de raíz nerviosa; disfagia	Masa mediastínica posterior	Neuroblastoma, quiste neuroentérico
Digestivos	Masa abdominal	Tumor suprarrenal, renal o linfático	Neuroblastoma, tumor de Wilms, linfoma
	Diarrea	Polipéptido intestinal vasoactivo	Neuroblastoma, ganglioneuroma
Hematológicos	Palidez, anemia	Infiltración de médula ósea	Leucemia, neuroblastoma
	Petequias, trombopenia	Infiltración de médula ósea	Leucemia, neuroblastoma
Osteomusculares	Dolor óseo, cojera, artralgia	Tumor óseo primario, metástasis óseas	Osteosarcoma, sarcoma de Ewing, leucemia, neuroblastoma
Endocrinos	Diabetes insípida, galactorrea, defecto de crecimiento	Afectación neuroendocrina del hipotálamo o de la hipófisis	Adenoma, craniofaringioma, prolactinoma, histiocitosis de células de Langerhans

Adaptada de Marcdante KJ, Kliegman RM, Jenson HB, et al, editors: *Nelson essentials of pediatrics*, ed 6, Philadelphia, 2011, Saunders, p. 588.

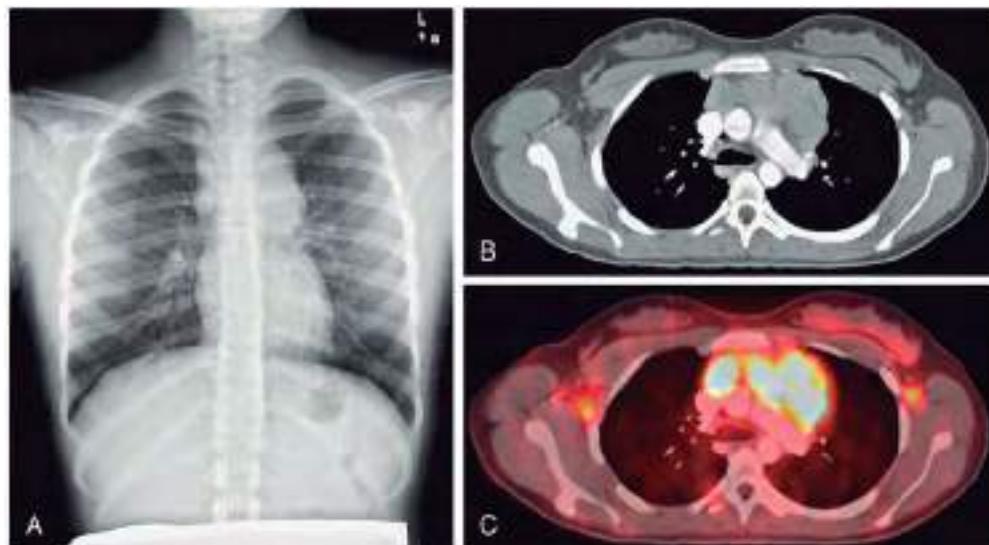


Fig. 520.2 Masa mediastínica anterosuperior por linfoma no Hodgkin. **A**, Radiografía de tórax. **B**, TC. **C**, Tomografía por emisión de positrones (PET).



Fig. 520.3 Papiledema en la exploración oftalmoscópica. (De Sinniah D, D'Angio GJ, Chatten J, et al: *Atlas of pediatric oncology*, London, 1996, Arnold.)



Fig. 520.4 Reflejo pupilar blanco en el ojo izquierdo (leucocoria). (De Sinniah D, D'Angio GJ, Chatten J, et al: *Atlas of pediatric oncology*, London, 1996, Arnold.)

MANIFESTACIONES RELACIONADAS CON LA EDAD

El médico debe adaptar la anamnesis y la exploración física a la edad del niño, porque distintos tipos de cáncer aparecen a edades específicas. Los **tumores embrionarios**, como el neuroblastoma, el tumor de Wilms, el retinoblastoma y el rabdomiosarcoma, aparecen por lo general en los primeros 2 años de vida (v. fig. 518.4 en el cap. 518). La **leucemia linfoblástica aguda** tiene una incidencia máxima a la edad de 1-4 años. Los **tumores cerebrales** tienen una incidencia máxima en la primera década de la vida. Los **linfomas no Hodgkin** son infrecuentes antes de los 5 años, pero su incidencia aumenta progresivamente más adelante. En la adolescencia predominan los tumores óseos, la enfermedad de Hodgkin y los sarcomas de partes blandas y gonadales. Por tanto, en los lactantes y en los niños en edad de empezar a caminar es necesaria una atención especial a la posibilidad de tumores embrionarios e intraabdominales. En los niños en edad preescolar y escolar temprana con signos y síntomas compatibles debe realizarse una evaluación específica de **leucemia**. Los niños en edad escolar pueden presentar un linfoma o tumores cerebrales. En los adolescentes es necesaria una evaluación de tumores óseos, de sarcomas de partes blandas y de cánceres gonadales, así como de linfoma de Hodgkin.

DIAGNÓSTICO PRECOZ

El pronóstico de cáncer en los niños depende principalmente del tipo de tumor, la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y la rapidez de la respuesta al tratamiento. El diagnóstico precoz ayuda a administrar el tratamiento apropiado sin retraso y, por tanto, mejora las

probabilidades de curación. Dado que la mayoría de los pediatras de atención primaria encuentran pocas veces niños con cáncer no diagnosticado, deben investigar la posibilidad de cáncer, sobre todo ante una *evolución atípica* de una enfermedad frecuente en la infancia, ante *manifestaciones inusuales* que no concuerdan con enfermedades habituales y ante cualquier *síntoma persistente* que dificulta el diagnóstico.

Los retrasos diagnósticos son más probables en ciertas situaciones clínicas. El síntoma principal del **osteosarcoma** y del **sarcoma de Ewing** es el dolor localizado y habitualmente persistente. Los pacientes creen con frecuencia que el dolor está causado por un traumatismo porque estos tumores aparecen en la segunda década de la vida, una etapa de mucha actividad física. Una evaluación radiológica diligente puede ayudar a confirmar el diagnóstico. El **linfoma**, especialmente en la adolescencia, se manifiesta a menudo como una masa mediastínica anterior. Los síntomas como tos crónica, disnea sin causa justificada o «asma de inicio reciente» son frecuentes y a menudo pasan desapercibidos. Los tumores de la nasofaringe o del oído medio pueden simular una infección. El dolor de oído sin causa justificada y prolongado, la secreción nasal, la tumefacción retrofaríngea y el trismo deben investigarse como posibles signos de cáncer.

Los síntomas iniciales de **leucemia** pueden ser febrícula injustificada, limitada o prolongada, o dolor óseo y articular. Un hemograma con alteraciones en dos o más líneas celulares puede indicar la necesidad de analizar la médula ósea, incluso si no se observan blastos leucémicos en el frotis sanguíneo (v. tabla 520.1).

El cribado global del cáncer en los niños es inviable. Un programa de cribado para detectar el neuroblastoma en estadio inicial logró detectar más casos de dicha enfermedad, pero no modificó el pronóstico global. Sin embargo, algunos niños tienen más riesgo de cáncer y precisan un plan individualizado para el diagnóstico precoz de cáncer. Algunos ejemplos son los niños con determinadas anomalías cromosómicas, como síndrome de Down, síndrome de Klinefelter y síndrome WAGR (tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitales y retraso mental); los niños con síndromes de crecimiento excesivo, como el síndrome de Beckwith-Wiedemann o hemihipertrofia; y los niños con determinados trastornos monogénicos, como retinoblastoma, mutaciones P53 (síndrome de Li-Fraumeni), poliposis adenomatosa familiar y neurofibromatosis (v. tabla 519.2 en el cap. 519).

CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO

Cuando se sospecha una neoplasia maligna, el objetivo inmediato es confirmar el diagnóstico. Con frecuencia es posible hacer un diagnóstico de presunción basado en la edad del paciente, los síntomas y la localización de las masas. Las pruebas de diagnóstico por imagen apropiadas y los marcadores tumorales pueden facilitar el diagnóstico (tabla 520.2). Especialmente en presencia de un tumor sólido, el oncólogo pediátrico, el cirujano y el anatómopatólogo deben trabajar en equipo para determinar el lugar de la biopsia, la cantidad de tejido necesaria o si está indicada una aspiración con aguja fina, una biopsia percutánea guiada por imagen, una biopsia incisional o una biopsia escisional y resección del tumor. En determinadas circunstancias, en el momento de la evaluación diagnóstica inicial puede ser apropiado planificar una punción-aspiración y biopsia de médula ósea y la colocación de una vía venosa central.

El análisis anatómopatológico de los cánceres infantiles precisa una manipulación adecuada del tejido porque pueden utilizarse varias técnicas diferentes. Es importante no colocar el tejido fresco en formol. Además del análisis ordinario con microscopía óptica, la evaluación anatómopatológica puede consistir en inmunohistoquímica, citometría de flujo, citogenética y estudios de genética molecular (p. ej., hibridación fluorescente *in situ* y la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa). Hay tecnologías novedosas, como el análisis de micromatrices de ADN y la secuenciación del genoma del cáncer, que pueden identificar patrones de expresión de genes y secuencias específicas en los tumores. En el futuro, estas tecnologías pueden permitir una clasificación y un tratamiento más precisos.

ESTADIFICACIÓN

Una vez confirmado un diagnóstico específico, es necesario llevar a cabo estudios para definir la extensión del cáncer con el fin de determinar el pronóstico y el tratamiento. La tabla 520.2 muestra la evaluación mínima necesaria para los cánceres infantiles más frecuentes. Además, en muchos tumores (p. ej., tumor de Wilms, neuroblastoma, rabdomiosarcoma) se usa un sistema de estadificación quirúrgico. El estadio quirúrgico puede determinarse en el momento del diagnóstico inicial o más adelante. Por ejemplo, en un paciente al que se le realiza tratamiento quirúrgico de un posible tumor de Wilms o un neuroblastoma son necesarias una evaluación meticulosa y una biopsia de todos los ganglios linfáticos adyacentes. En el niño con un rabdomiosarcoma puede ser necesaria una biopsia ulterior

Tabla 520.2 Pruebas diagnósticas en los cánceres infantiles más frecuentes para evaluar el tumor primario y las posibles metástasis

CÁNCER	PUNCIÓN-ASPIRACIÓN O BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA	RADIOGRAFÍA DE TÓRAX	TC	RM	PET	GAMMAGRAFÍA ÓSEA	ANÁLISIS DEL LCR	MARCADORES ESPECÍFICOS	OTRAS PRUEBAS
Leucemia	Sí (comprende citometría de flujo, citogenética, estudios moleculares)	—	—	—	—	—	Sí	—	—
Linfoma no Hodgkin	Sí (comprende citometría de flujo, citogenética, estudios moleculares)	Sí	—	—	Sí	Sí (casos seleccionados)	Sí	—	—
Linfoma de Hodgkin	Sí (en estadio avanzado)	Sí	—	—	Sí	No	—	—	—
Tumores del SNC	—	—	Sí	—	—	—	Sí (tumores seleccionados)	—	—
Neuroblastoma	Sí (comprende citogenética, estudios moleculares)	—	Sí	Sí	—	Sí	—	Orina, AVM, AHV	MIBG o PET; radiografías óseas
Tumor de Wilms	—	Sí	—	—	—	—	—	—	—
Rabdomiosarcoma	Sí	Sí	Sí (localizaciones seleccionadas)	—	Sí	—	Sí (solo tumores parameningeos)	—	—
Osteosarcoma	—	Sí	Sí (tórax)	Sí (tumores primarios)	—	Sí	—	—	—
Sarcoma de Ewing	Sí (casos seleccionados)	Sí	Sí (tórax)	Sí (tumores primarios)	Sí	Sí (casos seleccionados)	—	—	—
Tumores de células germinales	—	Sí	Sí	Considerar RM craneal	—	—	—	AFP, hCG	—
Tumores hepáticos	—	Sí	—	—	—	—	—	AFP	—
Retinoblastoma	Casos seleccionados	—	Sí (incluye encéfalo)	—	Casos seleccionados	Casos seleccionados	—	—	—

AFP, α -fetoproteína; AHV, ácido homovanilílico; AVM, ácido vanilimandílico; hCG, gonadotropina coriónica humana; LCR, líquido cefalorraquídeo; MIBG, metayodobencíguanidina; PET, tomografía por emisión de positrones; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central; TC, tomografía computarizada.
Modificada de Marcdante KJ, Kliegman RM, Jenson HB, et al, editors: *Nelson essentials of pediatrics*, ed 6, Philadelphia, 2011, Saunders, p. 589.

de los ganglios linfáticos centinela determinados mediante gammagrafía o inyección de contraste adyacente al tumor primario. El anatómopatólogo facilita la estadificación examinando los bordes de la pieza quirúrgica para determinar si existe tumor residual.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 521

Principios de tratamiento del cáncer

Archie Bleyer, A. Kim Ritchey
y Erika Friehling

El tratamiento de los niños con cáncer empieza por la necesidad absoluta de un diagnóstico correcto (incluyendo el subtipo), sigue con una estadificación precisa y completa de la extensión de la enfermedad y la determinación del subgrupo pronóstico, proporciona una terapia multidisciplinar y habitualmente multimodal, y precisa una evaluación frecuente de la posible enfermedad recurrente y de los efectos adversos tardíos de la enfermedad y de las terapias aplicadas. A lo largo del tratamiento, todo niño con cáncer debe beneficiarse de la experiencia de equipos expertos en asistencia al cáncer infantil formados por oncólogos pediátricos, radiólogos, cirujanos, radioterapeutas, enfermeras y personal de apoyo, como nutricionistas, asistentes sociales, psicólogos, farmacólogos, otros especialistas médicos y profesores con formación para trabajar con niños con una enfermedad grave.

La probabilidad de curar el cáncer es máxima durante la fase inicial del tratamiento; las tasas de curación en pacientes con recidivas son mucho menores que las de los pacientes con cáncer primario. Todos los pacientes con cáncer deben ser enviados a un centro especializado apropiado lo antes posible cuando se sospecha el diagnóstico de cáncer. Todos estos centros en Norteamérica están identificados en la página de internet del Children's Oncology Group (<http://www.childrensoncologygroup.org>) y en las páginas de internet sobre estudios del cáncer del National Cancer Institute (NCI) (<http://www.clinicaltrials.gov>). En Estados Unidos, el NCI Clinical Trials Cooperative Groups Program está asociado a una disminución de más del 80% de la mortalidad por cáncer infantil a pesar del aumento global de la incidencia de cáncer en este periodo (fig. 521.1). Después de una fase de meseta en la tasa de descenso de la mortalidad a principios de la década de 2000, en la actualidad hay pruebas de que la tasa de mortalidad sigue bajando. Cabe destacar el mayor descenso de la mortalidad en los adolescentes y los adultos jóvenes comparado con los niños menores de 15 años, invirtiendo las tendencias previas (fig. 521.2). La información más reciente sobre el tratamiento de todos los tipos de cáncer infantil puede consultarse en la página web de PDQ (Physician Data Query) del NCI (<http://www.cancer.gov/publications/pdq/information-summaries/pediatric-treatment>).

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Es imprescindible un diagnóstico y una estadificación precisos de la extensión de la enfermedad, sobre todo de los cánceres infantiles con una tasa de curación alta, porque el tipo de tratamiento depende mucho del tipo de cáncer. Además, en la mayoría de los cánceres infantiles se han establecido **subgrupos diagnósticos** basados en el estadio de la enfermedad. Por consiguiente, los niños con mejor pronóstico reciben tratamiento menos intensivo, con dosis más bajas de quimioterapia o radioterapia, una duración más corta del tratamiento o eliminación de al menos una modalidad terapéutica (radioterapia, quimioterapia, cirugía). Por tanto, una estadificación precisa disminuye el riesgo de efectos adversos agudos excesivos y de complicaciones a largo plazo relacionadas con el tratamiento en pacientes cuyo pronóstico indica que es necesario menos tratamiento para la curación. El **tratamiento excesivo** de pacientes con pronóstico favorable es un riesgo real si no se remite al paciente a un centro de tratamiento del cáncer. Por el contrario, un **tratamiento insuficiente** es también un riesgo evidente si el diagnóstico y el estadio no son correctos, poniendo en riesgo una tasa de curación posible elevada.

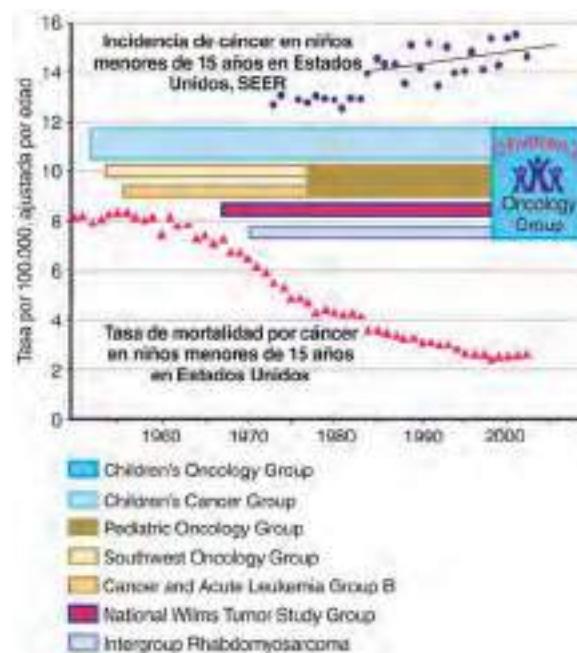


Fig. 521.1 Descenso de la tasa nacional de mortalidad por cáncer en niños menores de 15 años (triángulos) en Estados Unidos como consecuencia directa del National Cooperative Group Program patrocinado por el National Cancer Institute, y comparación de la incidencia creciente de cáncer antes de los 15 años (círculos). Las barras horizontales indican la duración de la existencia de los grupos cooperativos de cáncer infantil nacionales, empezando por el Children's Cancer Group en 1955. Otros grupos son el Pediatric Oncology Group, derivado del Pediatrics Division of the Southwest Oncology Group y del Cancer and Acute Leukemia Group B, el National Wilms Tumor Study Group y el Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. En el año 2000, los cuatro grupos cooperativos pediátricos se fusionaron en el Children's Oncology Group. (Los datos de incidencia y de mortalidad son de Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al, editores: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2000, Bethesda, MD, NCI [National Cancer Institute]; http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/, basados en la presentación de datos en noviembre de 2004 de SEER [Surveillance Epidemiology and End Results]. Los datos de tasa de mortalidad son nacionales y los datos de incidencia proceden del programa SEER, que representa aproximadamente un 15% de Estados Unidos. La información más reciente sobre el tratamiento de todos los tipos de cáncer infantil está disponible en PDQ [Physician Data Query] en la página web del NCI, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/pediatricTreatment>.)

Las **pruebas de diagnóstico por imagen** son un elemento esencial de la evaluación en la mayoría de los niños con tumores sólidos (es decir, cánceres distintos de la leucemia). La RM, la TC, la ecografía, la gammagrafía, la tomografía por emisión de positrones (PET) y la espectroscopia, según el caso, son útiles para evaluar a los niños con cáncer, no solo antes del tratamiento para determinar la extensión de la enfermedad y el tratamiento apropiado, sino también durante el seguimiento para determinar si el tratamiento ha sido efectivo. Además, la respuesta al tratamiento determinada con pruebas de diagnóstico por imagen se utiliza cada día más para guiar los cambios en el tratamiento.

La experiencia en pruebas anatómopatológicas y de laboratorio proporciona un apoyo diagnóstico fundamental y guía el tratamiento en la mayoría de los niños con cáncer. En los hospitales con experiencia apropiada en diagnóstico por imagen, radiología intervencionista, citología y anestesia pueden realizarse técnicas relativamente no invasivas para obtener tejido tumoral (p. ej., biopsia con aguja fina, biopsia percutánea guiada por imagen). El **mapeo del ganglio centinela** es útil para estadificar algunos cánceres infantiles. En muchas intervenciones quirúrgicas oncológicas es fundamental determinar la idoneidad de la cirugía mediante evaluación de cortes congelados de los bordes quirúrgicos en busca de células tumorales.

MÉTODO MULTIDISCIPLINAR Y MULTIMODAL

Muchas subespecialidades pediátricas están implicadas en la evaluación, el tratamiento y el seguimiento de los niños con cáncer, como la aplicación de tratamiento primario y los servicios de asistencia complementaria (fig. 521.3).

En muchos pacientes se combinan más de dos modalidades principales, aunque la más utilizada es la quimioterapia seguida en frecuencia por la cirugía, la radioterapia y el tratamiento con fármacos biológicos (fig. 521.4).

Las leucemias infantiles se tratan por lo general solo con quimioterapia, pero un pequeño porcentaje de los pacientes recibe también radioterapia craneal o craneoespinal para prevenir o tratar una leucemia evidente en el sistema nervioso central (SNC). Los niños con **linfoma no Hodgkin** son tratados también solo con quimioterapia, con excepción de la radioterapia del SNC si está afectado el SNC. La radioterapia o la cirugía localizada, o ambas, son un elemento importante del tratamiento de la mayoría de los tumores sólidos, incluyendo el **linfoma de Hodgkin**, pero por lo general es necesaria la quimioterapia múltiple sistémica porque el tumor suele estar diseminado aunque no sea detectable. La quimioterapia sola no es adecuada por lo general para erradicar tumores residuales macroscópicos. Por tanto, es relativamente frecuente que los niños con tumores malignos precisen tratamiento con estas tres modalidades (v. fig. 521.4). Por desgracia, la mayoría de los tratamientos efectivos en los niños con cáncer tienen un índice terapéutico reducido (un cociente bajo de eficacia/toxicidad). Los efectos adversos agudos y crónicos de estos tratamientos pueden prevenirse pero no evitarse por completo.

El **tratamiento con fármacos biológicos** se ha convertido en una modalidad importante en algunos cánceres infantiles (v. fig. 521.4). Este tipo de

tratamiento se refiere por lo general a inmunoterapia, modificadores de la respuesta biológica o moléculas endógenas con efectos terapéuticos a dosis suprafisiológicas. Algunos ejemplos son el tratamiento con ácido retinoico de la leucemia promielocítica aguda, el tratamiento con anticuerpos monoclonales del neuroblastoma y de algunos linfomas no Hodgkin, los inhibidores de la tirosina cinasa como el mesilato de imatinib en las leucemias mieloides crónicas y con cromosoma Filadelfia positivo y el tratamiento del neuroblastoma con metyodobencilguanidina (MIBG) radiactiva. Además, la terapia inmunológica dirigida a los antígenos de las células tumorales con modificación de los receptores de linfocitos T (TCR) o los receptores de antígenos químéricos (CAR) ha mejorado la supervivencia de los pacientes con enfermedades resistentes a la quimioterapia (leucemia, linfoma) y se ha mostrado prometedora en los tumores sólidos y los tumores cerebrales.

La quimioterapia se usa con más frecuencia en los niños que en los adultos porque los niños toleran mejor sus efectos adversos y porque los cánceres infantiles son más sensibles a la quimioterapia que los cánceres en adultos. La radioterapia se usa de manera restrictiva en la infancia porque los niños son más vulnerables que los adultos a sus efectos adversos tardíos.

Siempre que sea posible el tratamiento, se realizará de manera ambulatoria. Los niños deben seguir viviendo en su casa y deben acudir al colegio tanto como sea posible durante el tratamiento. El tratamiento ambulatorio del cáncer infantil está en expansión gracias a la introducción de innovaciones como las bombas de infusión programables, los protocolos de quimioterapia por vía oral, el alta hospitalaria temprana con asistencia de apoyo ambulatoria intensiva y los servicios de asistencia domiciliaria. Algunos pacientes faltan mucho al colegio durante el primer año después del diagnóstico debido a la intensidad del tratamiento o a sus efectos adversos y a las complicaciones de la enfermedad o del tratamiento. Es conveniente el apoyo pedagógico para que el niño no sufra retraso escolar, y debe proporcionarse psicoterapia según sea conveniente. Deben ofrecerse los servicios de las aulas de escolarización intrahospitalaria a los pacientes que tienen

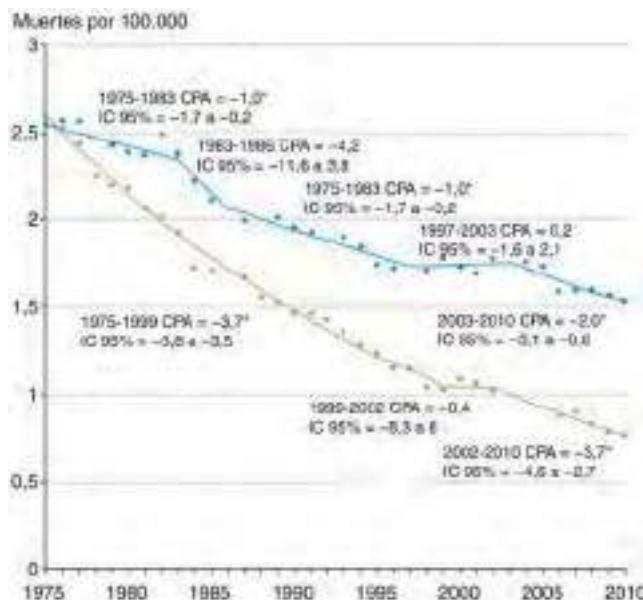


Fig. 521.2 Tendencias de mortalidad ajustadas por edad de todos los cánceres malignos en niños menores de 20 años en Estados Unidos desde 1975 hasta 2010 junto a los cambios de porcentaje anuales (CPA) en segmentos puntuales. El asterisco indica que la pendiente del segmento puntual es estadísticamente diferente de cero ($p < 0,05$). La línea verde indica leucemias y linfomas, y la línea azul indica todos los demás tipos de cáncer. IC, intervalo de confianza. (Tomada de Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, et al: Declining childhood and adolescent cancer mortality, Cancer 120:2497-2506, 2014.)

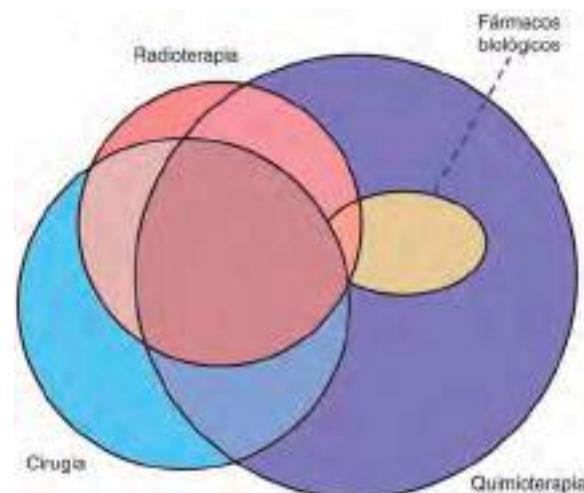


Fig. 521.4 Modalidades terapéuticas principales usadas en el tratamiento del niño con cáncer. El tamaño relativo de los círculos representa la proporción aproximada del papel global en el tratamiento de los cánceres infantiles.



Fig. 521.3 Tratamiento multidisciplinario de los niños con cáncer. El círculo interno designa las modalidades principales y el anillo externo identifica los elementos del tratamiento complementario a los que tienen acceso todos los niños con cáncer.

Tabla 521.1

Inhibidores de proteína tirosina cinasa y anticuerpos monoclonales

FÁRMACO	OBJETIVO	CÁNCER
Imatinib	BCR-ABL	LMC LLA cromosoma Filadelfia positivo
	PDGFR α	Síndrome hipereosinofílico
	PDGFR β	Mastocitosis sistémica
	cKIT	LLMC Mastocitosis sistémica Tumor del estroma digestivo
Dasatinib, nilotinib	BCR-ABL	LMC LLA cromosoma Filadelfia positivo
Gefitinib, erlotinib, cetuximab	EGFR	Cáncer de pulmón no microcítico
Rituximab	CD20	Linfoma no Hodgkin
Trastuzumab	ERBB2/HER-2	Cáncer de mama
Bevacizumab	VEGFR-1, -2	Cáncer de pulmón no microcítico Cáncer de mama Carcinoma renal Cáncer colorrectal Glioblastoma y otros tumores cerebrales

LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMC, leucemia mieloide crónica; LMMC, leucemia mielomonocítica crónica.

que permanecer ingresados mucho tiempo para recibir el tratamiento de la enfermedad o para neutralizar los efectos adversos.

El desarrollo de un tratamiento selectivo muy eficaz del cáncer tanto en niños como en adultos se ha visto dificultado por el desconocimiento de los mecanismos moleculares subyacentes a la transformación maligna. La *resistencia de novo* o adquirida a la quimioterapia o a la radioterapia sigue siendo un obstáculo para la curación. Los descubrimientos recientes sobre los mecanismos moleculares y celulares que explican los procesos del cáncer han permitido aplicar tratamientos antineoplásicos más específicos, denominados por lo general **terapias dirigidas moleculares**. Su característica más destacada es la ausencia relativa de toxicidad en el tejido sano, de manera que mejora el efecto terapéutico con una toxicidad adicional mínima. Muchas de estas nuevas terapias biológicas, como el imatinib y el rituximab, pertenecen a esta categoría (tabla 521.1). Los progenitores de los niños con cáncer les proporcionan cada vez más **tratamientos complementarios y alternativos**, con o sin conocimiento de los profesionales médicos implicados en el tratamiento del niño (v. cap. 64). Muchos de estos tratamientos no se han evaluado y la mayoría son inefectivos, e incluso algunos son tóxicos o interfieren con el metabolismo de los otros fármacos.

EXPLICACIÓN DEL PLAN TERAPÉUTICO AL PACIENTE Y A LA FAMILIA

El plan diagnóstico y terapéutico deben explicarse con detalle a los progenitores y, si el niño tiene edad para comprenderlo, al propio paciente. Los niños deben recibir toda la información que puedan comprender y que les pueda resultar útil o la información que deseen o que les gustaría conocer. Deben anticiparse y explicarse con detalle los efectos del tratamiento, como la posible necesidad de amputar una extremidad, la caída del cabello durante la quimioterapia o una posible limitación funcional transitoria o permanente. Ha de explicarse de manera apropiada para la edad la posibilidad y la probabilidad de muerte por cáncer. Suele ser necesario repetir varias veces estas explicaciones antes de que los familiares afligidos las comprendan bien. A lo largo del tratamiento, los progenitores, los pacientes, los hermanos y el personal sanitario necesitarán todos ayuda para expresar sentimientos de ansiedad, depresión, culpa e ira. El pediatra, el oncólogo pediátrico y las enfermeras deben acudir a profesionales con experiencia, como asistentes sociales pediátricos, psicólogos y psiquiatras infantiles, especialistas en la vida infantil y profesores con formación especial en el trato de estudiantes con cáncer, para colaborar cuando sea necesario.

TRATAMIENTOS

Quimioterapia

La modalidad terapéutica más utilizada en el cáncer infantil es la quimioterapia (v. fig. 521.4). La quimioterapia normalmente incluye combinaciones

de fármacos, como VAC (vincristina, dactinomicina [actinomicina D] y ciclofosfamida) y CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina [hidroxidauromubicina/Adriamicina], vincristina y prednisona). El tratamiento secuencial con un solo fármaco no suele conseguir respuestas completas, y las respuestas parciales son infrecuentes, transitorias y cada vez menos duraderas con cada fármaco utilizado. La quimioterapia combinada es el patrón de referencia desde que se observó la eficacia en la leucemia infantil de las combinaciones de fármacos con distintos mecanismos de acción y con efectos secundarios diferentes. La mayoría de los fármacos citotóxicos para el cáncer infantil pertenecen a distintas clases farmacológicas, como alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, hormonas, alcaloides vegetales e inhibidores de topoisomerasa (tabla 521.2). El aumento de la actividad metabólica y del ciclo celular de las células neoplásicas malignas hace que sean más sensibles a los efectos citotóxicos de estos fármacos (fig. 521.5).

Los efectos adversos están relacionados por lo general con la cinética de proliferación de poblaciones celulares individuales, porque la mayoría de los antineoplásicos son dependientes del ciclo celular. Los más sensibles son los tejidos o los órganos con tasas altas de recambio celular: médula ósea, mucosa oral o digestiva, epidermis, hígado y espermatogonias. Los efectos adversos agudos más frecuentes son **mielodepresión** (los más problemáticos son la neutropenia y la trombopenia), inmunodepresión, náuseas y vómitos, disfunción hepática, mucositis del tubo digestivo alto y bajo, dermatitis y alopecia. Afortunadamente, los tejidos afectados se recuperan también con rapidez relativa, de manera que los efectos adversos agudos son normalmente reversibles. Los efectos potencialmente mortales de muchos antineoplásicos son neutropenia grave con infección, fungemia o neumonía fungica por inmunodepresión y septicemia, relacionadas con cierta frecuencia con dispositivos intravasculares permanentes (tabla 521.3; v. caps. 205 y 206). La **miocardiopatía** causada por antraciclinas (p. ej., doxorubicina, daunorubicina) y la **insuficiencia renal** por fármacos que contienen platino pueden ser también potencialmente mortales o invalidantes.

Las células que no se replican o que lo hacen con lentitud, como las neuronas, las células musculares, el tejido conjuntivo y el hueso, son menos sensibles a la radioterapia y a la quimioterapia. Sin embargo, los niños no están exentos de los efectos secundarios en estos tejidos, probablemente porque todavía están en proliferación, aunque a un ritmo más lento que otros tejidos, durante el crecimiento y los brotes de crecimiento.

Físicamente, los niños pueden soportar los efectos adversos agudos de la quimioterapia mejor que los adultos. La dosis máxima tolerada en niños, expresada según la superficie corporal o el peso corporal, es por lo general mayor que la de los adultos. Una comparación de antineoplásicos analizados en estudios de fase I tanto en adultos como en niños mostró que la *dosis máxima tolerada* por los niños era mayor que la de los adultos con el 70% de los antineoplásicos, igual que la de los adultos en el 15% de los antineoplásicos y menor que la de los adultos solo en el 15%. En todos los antineoplásicos comparados, la dosis máxima tolerada infantil media fue mayor que la media del adulto.

Las **inmunoterapias dirigidas al tumor** están evolucionando en el campo de la oncología infantil. Se han incorporado anticuerpos monoclonales específicos de antígeno (antigangliósido GD₂) al tratamiento convencional del neuroblastoma. Un fármaco antiangiogénico, el bevacizumab (anticuerpo monoclonal antifactor de crecimiento endotelial vascular), ha obtenido resultados alentadores en el tratamiento de tumores del SNC, sobre todo en gliomas de grado bajo.

La **inmunoterapia**, particularmente las técnicas de transferencia de células adoptivas, emplea y mejora el sistema inmunológico del paciente para matar las células malignas. Las **células T receptoras de antígenos químicos (células T-CAR)** están diseñadas genéticamente para hacer nuevos TCR que pueden reconocer y unirse a un antígeno en la célula tumoral. Esto da lugar a la proliferación de linfocitos T, la citólisis y la liberación de citocinas con la subsiguiente muerte de las células tumorales (fig. 521.6). El antígeno de los linfocitos B CD19 es el antígeno que se dirige a los niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y algunos adultos con linfoma. La respuesta al tratamiento en niños con LLA resistente a la quimioterapia ha sido bastante emocionante; este tratamiento está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para niños con LLA. Se puede dirigir contra otros antígenos, entre ellos CD22, CD30 (linfomas), CD171, GD2 (neuroblastoma), EGFR y HER2 (glioblastoma).

Los efectos secundarios de la terapia T-CAR son comunes y potencialmente graves, y son causados por el **síndrome de liberación de citocinas (SLC)**. Las manifestaciones del SLC incluyen hipotensión, fugas vasculares, migrañas, edema cerebral, convulsiones y confusión. Los síntomas se correlacionan con la extensión de la carga tumoral y requieren cuidados de apoyo. El tratamiento de elección es el *tocilizumab*, un anticuerpo monoclonal del receptor de la interleucina 6. Puede desarrollarse también aplasia de linfocitos B y requiere el reemplazo con inmunoglobulina intravenosa (IGIV).

Tabla 521.2 Fármacos antineoplásicos más utilizados en niños

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN O CLASIFICACIÓN	INDICACIÓN(ES)	REACCIONES ADVERSAS (LISTA PARCIAL)	COMENTARIOS
Metotrexato	Antagonista de ácido fólico; inhibe la dihidrofolato reductasa	LLA, linfoma no Hodgkin, osteosarcoma, linfoma de Hodgkin, meduloblastoma	Mielosupresión, mucositis, estomatitis, dermatitis, hepatitis Administración a largo plazo, osteopenia y fracturas A dosis altas, efectos secundarios renales y SNC Vía intratecal, aracnoiditis, leucoencefalopatía y leucomielopatía	La administración sistémica puede ser v.o., i.m. o i.v.; también por vía intratecal Debe vigilarse la concentración plasmática de metotrexato si se usan dosis altas o dosis bajas en pacientes con disfunción renal, y debe aplicarse rescate con leucovorina según sea necesario
6-mercaptopurina	Análogo de purina; inhibe la síntesis de purina	LLA	Mielosupresión, necrosis hepática, mucositis; el allopurinol aumenta los efectos secundarios	El allopurinol inhibe el metabolismo
Citarrabina (arabinósido de citosina; Ara-C)	Análogo de pirimidina; inhibe la ADN polimerasa	LLA, LMA, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin	Náuseas, vómitos, mielosupresión, conjuntivitis, mucositis, disfunción del SNC Administración intratecal, aracnoiditis, leucoencefalopatía y leucomielopatía	La administración sistémica puede ser v.o., i.m. o i.v.; también por vía intratecal
Ciclofosfamida	Alquila la guanina; inhibe la síntesis de ADN	LLA, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, sarcoma de partes blandas, sarcoma de Ewing, tumor de Wilms, neuroblastoma	Náuseas, vómitos, mielosupresión, cistitis hemorrágica, fibrosis pulmonar, secreción inadecuada de ADH, cáncer de vejiga, anafilaxia	Requiere activación hepática y, por tanto, es menos efectiva en presencia de disfunción hepática Mesna previene la cistitis hemorrágica
Ifosfamida	Alquila la guanina; inhibe la síntesis de ADN	Linfoma no Hodgkin, tumor de Wilms, sarcoma de partes blandas	Náuseas, vómitos, mielosupresión, cistitis hemorrágica, fibrosis pulmonar, secreción inadecuada de ADH, disfunción del SNC, cardiotoxicidad, anafilaxia	Mesna previene la cistitis hemorrágica
Doxorrubicina, daunorrubicina e idarrubicina	Se une a ADN, intercalación	LLA, LMA, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, neuroblastoma	Náuseas, vómitos, miocardiopatía, orina roja, necrosis tisular por extravasación, mielosupresión, conjuntivitis, dermatitis por radiación, arritmia	El dexrazoxano disminuye el riesgo de cardiotoxicidad
Dactinomicina	Se une a ADN, inhibe la transcripción	Tumor de Wilms, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing	Náuseas, vómitos, necrosis tisular por extravasación, mielosupresión, radiosensibilizador, ulceración mucosa	
Bleomicina	Se une a ADN, divide cadenas de ADN	Enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, tumores de células germinales	Náuseas, vómitos, neumonitis, estomatitis, fenómeno de Raynaud, fibrosis pulmonar, dermatitis	
Vincristina	Inhibe la formación de microtúbulos	LLA, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, rabdomiosarcoma	Celulitis local, neuropatía periférica, estreñimiento, íleo, dolor mandibular, secreción inadecuada de ADH, convulsiones, ptosis, mielosupresión mínima	Solo vía i.v.; evitar extravasación
Vinblastina	Inhibe la formación de microtúbulos	Linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, histiocitosis de células de Langerhans, tumores del SNC	Celulitis local, leucopenia	Solo vía i.v.; evitar extravasación
L-asparaginasa	Deplección de L-asparagina	LLA; LMA si se combina con citarrabina	Pancreatitis alérgica, hiperglucemia, disfunción plaquetaria y coagulopatía, encefalopatía	Ahora es preferible PEG-asparaginasa a L-asparaginasa

(Continúa)

Tabla 521.2 Fármacos antineoplásicos más utilizados en niños (cont.)

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN O CLASIFICACIÓN	INDICACIÓN(ES)	REACCIONES ADVERSAS (LISTA PARCIAL)	COMENTARIOS
Pegaspargasa	Conjugado polietilenglicol de L-asparagina	LLA	Indicada en la depleción prolongada de asparagina y en pacientes con alergia a L-asparaginasa	
Prednisona y dexametasona	Lisis de células linfáticas	LLA; linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin	Síndrome de Cushing, cataratas, diabetes, hipertensión, miopatía, osteoporosis, necrosis avascular, infección, ulceración péptica, psicosis	
Carmustina	Carbamilación de ADN; inhibe la síntesis de ADN	Tumores del SNC, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin	Náuseas, vómitos, mielosupresión tardía (4-6 semanas); fibrosis pulmonar, estomatitis carcinógena	El fenobarbital aumenta el metabolismo y disminuye la actividad
Carboplatino y cisplatino	Inhibe la síntesis de ADN	Osteosarcoma, neuroblastoma, tumores del SNC, tumores de células germinales	Náuseas, vómitos, disfunción renal, mielosupresión, ototoxicidad, tetanía, neurotoxicidad, síndrome hemolítico-urémico, anafilaxia	Los aminoglucósidos pueden aumentar la nefrotoxicidad
Etopósido	Inhibidor de la topoisomerasa	LLA, linfoma no Hodgkin, tumor de células germinales, sarcoma de Ewing	Náuseas, vómitos, mielosupresión, leucemia secundaria	
Tretinoína (ácido todo trans-retinoico) e isotretinoína (ácido cis-retinoico)	Aumenta la diferenciación normal	Leucemia promielocítica aguda; neuroblastoma	Boca seca, alopecia, pseudotumor cerebral, cierre epifisario prematuro, defectos congénitos	

ADH, hormona antidiurética; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMA, leucemia mieloide aguda; PEG, polietilenglicol; SNC, sistema nervioso central; v.o., vía oral.

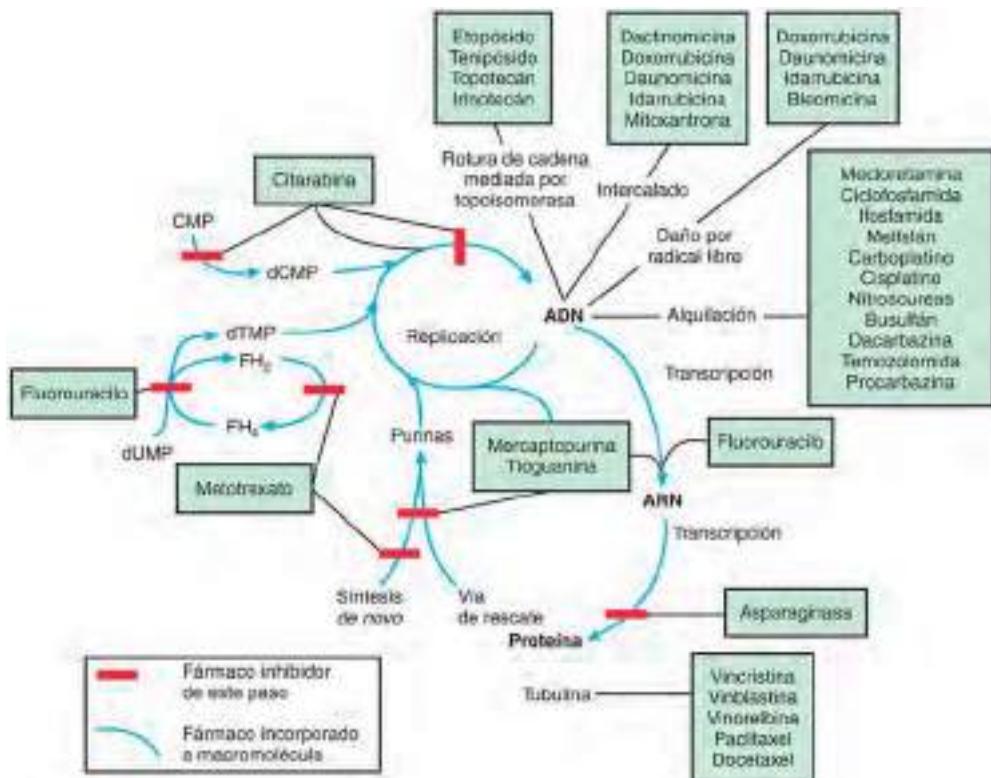


Fig. 521.5 Sitio de acción de los antineoplásicos más utilizados. CMP, monofosfato de citidina; dCMP, monofosfato de desoxicitidina; dTMP, monofosfato de desoxitimidina; dUMP, monofosfato de desoxiuridina; FH₂, dihidrofolato; FH₄, tetrahidrofolato. (Reproducida de Adamson PC, Balis FM, Blaney SM: General principles of chemotherapy. En Pizzo PA, Poplack DG, editors: Principles and practice of pediatric oncology, ed 6, Philadelphia, 2011, Lippincott Williams & Wilkins, p. 283.)

Tabla 521.3 Complicaciones infecciosas del cáncer

FACTOR PREDISPONENTE	ETOLOGÍA	TIPO DE INFECCIÓN	MICROORGANISMOS
Neutropenia	Quimioterapia, infiltración de la médula ósea	Septicemia, shock, neumonía, partes blandas, proctitis, mucositis	<i>Streptococcus</i> del grupo viridans, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , bacterias anaerobias orales y rectales
Inmunosupresión, linfopenia, disfunción linfocito-monocito	Quimioterapia, corticoide	Neumonía, meningitis, infección vírica diseminada	<i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Mycobacterium</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Strongyloides</i> , <i>Toxoplasma</i> , virus de la varicela-zóster, citomegalovirus, herpes simple
Catéter venoso central permanente	Nutrición, administración de quimioterapia	Infección del catéter, trayecto del túnel, zona de salida	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Mycobacterium fortuitum</i> , <i>Propionibacterium acnes</i>

Modificada de Kliegman RM, Marcdante KJ, Jenson HD, et al, editors: *Nelson essentials of pediatrics*, ed 6, Philadelphia, 2011, Saunders.

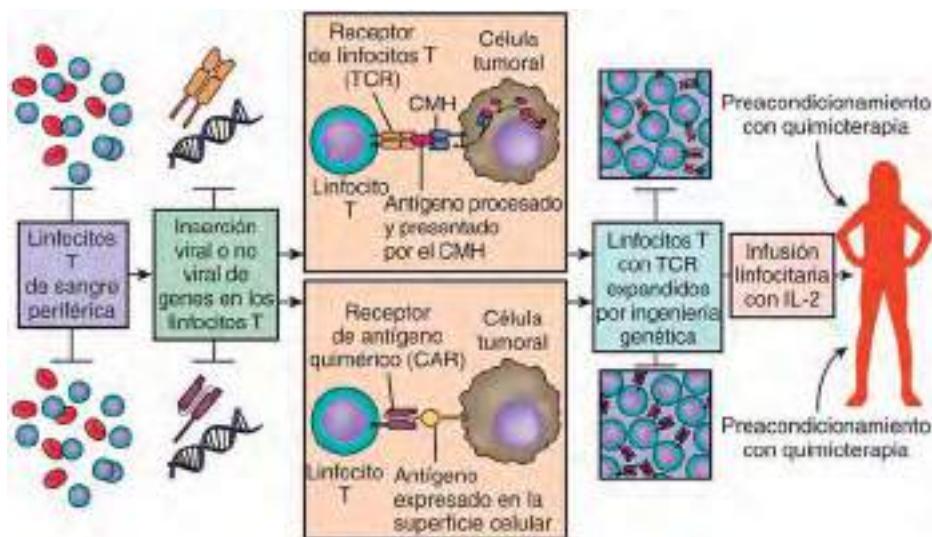


Fig. 521.6 El receptor de antígenos químicos (CAR) de los linfocitos T y el receptor de linfocitos T (TCR) de los linfocitos T están diseñados para producir receptores especiales en sus superficies. Luego se expanden en el laboratorio y se devuelven al paciente. CMH, complejo mayor de histocompatibilidad; IL, interleucina. (Por cortesía del National Cancer Institute. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>.)

Cirugía

Los niños con cáncer deben ser atendidos en servicios quirúrgicos y anestésicos pediátricos con mucha experiencia. El papel del cirujano pediátrico varía según el tipo de tumor. En los **tumores sólidos** a menudo es necesaria una resección completa con confirmación de que los bordes no están afectados para lograr la curación o el control a largo plazo. Una supervivencia prolongada depende normalmente de si el tumor es resecable y de la extensión real de la resección.

En todos los tumores sólidos infantiles, con excepción de los tumores del tronco del encéfalo y el retinoblastoma, es imprescindible un diagnóstico tisular, para lo que es fundamental una biopsia de la neoplasia sospechosa. La *estadificación con biopsias del ganglio centinela* se ha convertido en un patrón de referencia en varios tumores infantiles. Es fundamental una formación quirúrgica apropiada para implantar dispositivos vasculares y para extraerlos o cambiarlos si se produce infección o trombosis (v. cap. 206).

Está expandiéndose el uso de técnicas quirúrgicas endoscópicas mínimamente invasivas cuando están indicadas y, si el estado del paciente lo permite, para biopsia y resección del tumor, confirmación directa del tumor residual y valoración de la respuesta, lisis de adherencias y esplenectomía.

Radioterapia

La radioterapia se usa de manera restrictiva en los niños porque son más sensibles que los adultos a los efectos adversos tardíos de la radiación ionizante. Un avance notable en la radioterapia infantil es la **irradiación conformada** a los niños con cáncer. Esta técnica, que se aplica con más frecuencia como **radioterapia de intensidad regulada**, evita el tejido sano adaptando el volumen de radiación a la forma del tumor, por lo que se pueden administrar

dosis más altas al tumor con menor exposición del tejido sano adyacente o en el trayecto del haz de radiación. Otro ejemplo es la **radioterapia con haz de protones**, cuya disponibilidad va en aumento para los niños con cáncer. Con unos haces más concentrados y mejores técnicas de sedación y de inmovilización, el uso de la radioterapia en los niños está aumentando. Los efectos adversos agudos de la radioterapia son menos graves que los de la quimioterapia y dependen de la región corporal irradiada y de la técnica de administración. La **dermatitis** es el efecto adverso general más frecuente, porque la piel está siempre en el campo de tratamiento. Las náuseas y la diarrea son efectos adversos subagudos frecuentes de la radioterapia abdominal. La **mucositis** normalmente se da si la mucosa oral o digestiva está en el campo terapéutico. La **somnolencia** es frecuente en la irradiación craneal. La **alopecia** se produce cuando el pelo está en el campo de radiación.

La mayoría de los ciclos de radioterapia consisten en 5 días de tratamiento a la semana durante 7-8 semanas, según la dosis necesaria para controlar el tumor, y el volumen y el tipo de tejido sano en el campo. La mayoría de los efectos adversos no aparecen hasta la segunda mitad del ciclo de radioterapia. Pueden aparecer efectos tardíos meses o años después de la radioterapia y, habitualmente, son manifestaciones limitantes de la dosis. El tipo de efectos secundarios tardíos depende también de la región corporal irradiada. Algunos ejemplos son alteración del crecimiento por irradiación craneal o vertebral, disfunción endocrina por irradiación del mesencéfalo, insuficiencia cardiaca o pulmonar por irradiación torácica, estenosis y adherencias por irradiación abdominal y esterilidad por irradiación pélvica. También puede aparecer un segundo cáncer en el campo de irradiación, como el cáncer de mama por irradiación torácica y tumores cerebrales por irradiación del SNC.

EFEKTOS TÓXICOS AGUDOS Y TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Los efectos adversos del tratamiento que aparecen pronto pueden causar urgencias oncológicas, como trastornos metabólicos, depresión de la médula

ósea y compresión de estructuras vitales por el tumor ([tabla 521.4](#)). En el **síndrome de lisis tumoral (SLT)** se liberan a la circulación cantidades elevadas de ácido úrico, fósforo y potasio por la muerte de las células tumorales. La hiperuricemia puede deteriorar la función renal, lo que empeora las

Tabla 521.4 Urgencias oncológicas

TRASTORNOS	MANIFESTACIONES	ETIOLOGÍA	CÁNCER	TRATAMIENTO
METABÓLICOS				
Hiperuricemia	Nefropatía por ácido úrico	Síndrome de lisis tumoral	Linfoma, leucemia	Alopurinol, alcalinizar orina; hidratación y diuresis, rasburicasa
Hiperpotasemia	Arritmias, parada cardíaca	Síndrome de lisis tumoral	Linfoma, leucemia	Kayexalato, bicarbonato sódico, gluconato cálcico, glucosa e insulina; comprobar pseudohiperpotasemia por lisis de células leucémicas en tubo de ensayo
Hiperfosfatemia	Tetania hipocalcémica; calcificación metastásica, fotofobia, prurito	Síndrome de lisis tumoral	Linfoma, leucemia	Hidratación, diuresis forzada; interrumpir alcalinización; hidróxido de aluminio oral para captar fosfato
Hiponatremia	Convulsión, letargo (también puede ser asintomática)	SIADH; pérdida de líquido y de sodio por vómitos	Leucemia, tumor del SNC	Restringir el agua para SIADH; reponer sodio si hay pérdida
Hipercalcemia	Anorexia, náuseas, poliuria, pancreatitis, úlceras gástricas; PR largo, intervalo QT corto	Resorción ósea; hormona paratiroides ectópica, vitamina D o prostaglandinas	Metástasis óseas, rhabdomiosarcoma, leucemia	Hidratación y diuresis con furosemida; corticoides; calcitonina, bisfosfonatos
HEMATOLÓGICOS				
Anemia	Palidez, debilidad, insuficiencia cardiaca	Depresión o infiltración de la médula ósea; hemorragia	Cualquiera con quimioterapia	Transfusión de concentrado de eritrocitos
Trombocitopenia	Petequias, hemorragia	Depresión o infiltración de la médula ósea	Cualquiera con quimioterapia	Transfusión de plaquetas
Coagulopatía intravascular diseminada	Shock, hemorragia	Sepsis, hipotensión, factores tumorales	Leucemia promielocítica, otros	Plasma fresco congelado; plaquetas, crioprecipitado, tratar trastorno subyacente
Neutropenia	Infección	Depresión o infiltración de la médula ósea	Cualquiera con quimioterapia	Si hay fiebre, antibióticos de amplio espectro, y filgrastim (G-CSF) si es apropiado
Hiperleucocitosis ($>100.000/\text{mm}^3$)	Hemorragia, trombosis; infiltrados pulmonares, hipoxia; síndrome de lisis tumoral	Leucostasis; oclusión vascular	Leucemia	Leucoféresis; quimioterapia; hidroxiurea
Enfermedad de injerto contra huésped	Dermatitis, diarrea, hepatitis	Inmunodepresión y hemoderivados no irradiados; trasplante de médula ósea	Cualquiera con inmunosupresión	Corticoides; ciclosporina; tacrolimus; globulina antitimocito
LESIONES OCUPANTES DE ESPACIO				
Compresión de la médula ósea	Dolor de espalda ± radicular Proximal a D10: debilidad simétrica, aumento de reflejos tendinosos profundos; presencia de nivel sensitivo; dedos del pie hacia arriba Cono medular (T10-L2): debilidad simétrica, aumento de reflejos de la rodilla; disminución de reflejos del tobillo; anestesia en silla de montar; dedos del pie hacia arriba o abajo Cola de caballo (por debajo de L2): debilidad asimétrica; abolición de reflejos tendinosos profundos y déficit sensitivo; dedos del pie hacia abajo	Metástasis vertebrales y en espacio extramedular	Neuroblastoma; meduloblastoma	RM o mielografía para diagnóstico; corticoides; radioterapia; laminectomía; quimioterapia
Hipertensión intracranial	Confusión, coma, vómitos, cefalea, hipertensión, bradicardia, convulsiones, papiledema, hidrocefalia; parálisis del III y VI pares craneales	Tumor cerebral primario o metastásico	Neuroblastoma, astrocitoma; glioma	TC o RM para diagnóstico; corticoides; fenitoína; sonda de ventriculostomía; radioterapia; quimioterapia
Síndrome de vena cava superior	Venas del cuello distendidas, edema de cabeza y cuello, cianosis, proptosis, síndrome de Horner	Masa mediastínica superior	Linfoma	Quimioterapia; radioterapia
Compresión traqueal	Disnea	Masa mediastínica que comprime la tráquea	Linfoma	Radioterapia, corticoides

G-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos; SIADH, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; SNC, sistema nervioso central.
Adaptada de Kliegman RM, Marcdante KJ, Jenson HD, et al, editors: *Nelson essentials of pediatrics*, ed 6, Philadelphia, 2011, Saunders, p. 590.

anomalías metabólicas. El SLT puede aparecer antes del tratamiento en pacientes con un volumen tumoral alto (p. ej., linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico, leucemia con leucocitosis alta), pero por lo general ocurre 12-48 horas después de iniciar la quimioterapia. El SLT es infrecuente en otros tumores (linfoma de Hodgkin, neuroblastoma, hepatoblastoma). Antes de iniciar el tratamiento debe determinarse la concentración sérica de ácido úrico, electrólitos, calcio, fósforo y creatinina y debe lograrse una hidratación adecuada. Debe administrarse *allopurinol* (inhibidor de la xantina oxidasa) para prevenir una acumulación adicional de ácido úrico. En pacientes con SLT establecido y una concentración elevada de ácido úrico, o en los que tienen un riesgo alto de SLT, debe utilizarse *rasburicasa* (una enzima que degrada el ácido úrico) en vez de allopurinol. Si la función renal es inadecuada puede haber hiperpotasemia e hiperoxosfatemia sintomáticas con la consiguiente hipocalcemia.

Casi todos los protocolos de quimioterapia pueden producir **mielodepresión**, igual que los cánceres que invaden y reemplazan la médula ósea. La anemia puede corregirse con transfusiones de concentrado de hematíes y la trombopenia con infusión de plaquetas. Los pacientes con tratamiento inmunosupresor deben recibir hemoderivados *irradiados* para evitar una enfermedad de injerto contra huésped y hemoderivados leucoreducidos para prevenir las reacciones transfusionales y las infecciones. La **neutropenia** (menos de 500/mm³) conlleva riesgo de infección potencialmente mortal. Los pacientes neutropénicos con fiebre deben ingresar para tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro en espera de los resultados de hemocultivos, urocultivos o de un foco de infección evidente (v. cap. 205). El tratamiento se mantiene hasta que desaparece la fiebre y aumenta la cifra de neutrófilos. Si la fiebre persiste más de 3-5 días mientras el paciente recibe tratamiento antibiótico de amplio espectro, debe plantearse la posibilidad de infección fúngica. En los pacientes inmunodeprimidos son frecuentes las infecciones fúngicas por *Candida* y *Aspergillus*. Algunos microorganismos oportunistas como *Pneumocystis jirovecii* pueden causar neumonía mortal. Si se prevé una inmunosupresión intensa o prolongada, se realiza profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol.

Los **virus** poco agresivos pueden producir una infección grave en presencia de inmunodepresión relacionada con cáncer o con su tratamiento. Los pacientes no deben recibir vacunas de virus vivos. Los niños tratados con quimioterapia expuestos a la varicela deben recibir inmunoglobulina antivaricela-zóster o, si no está disponible, puede utilizarse aciclovir oral. Si

se produce una enfermedad clínica, el niño debe ingresar para tratamiento con aciclovir intravenoso.

Es fundamental una **analgesia** adecuada. Las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) son muy útiles para tratar el dolor asociado al cáncer o al tratamiento del cáncer (v. cap. 76).

Según el tipo de tratamiento del cáncer, los pacientes pueden perder más del 10% del peso corporal. En ocasiones, los pacientes reducen la ingestión de alimentos por náuseas, estomatitis y vómitos asociados al tratamiento. La pérdida de apetito no es una causa de alarma. La **malnutrición** es un riesgo específico en los pacientes que reciben radioterapia sobre el abdomen o en la cabeza y el cuello, quimioterapia intensiva o irradiación corporal total y dosis altas de quimioterapia antes de un trasplante de médula ósea. Si los suplementos orales son inadecuados, estos pacientes pueden necesitar alimentación por sonda enteral o hiperalimentación parenteral.

EFFECTOS ADVERSOS TARDÍOS

Los daños en los tejidos con poca capacidad de reparación producen con frecuencia un déficit prolongado o permanente. Estos efectos pueden estar causados por el tumor o por su tratamiento. Por ejemplo, un tumor cerebral o de médula espinal puede provocar una parálisis permanente o una disfunción neurovegetativa, la miocardiopatía por antraciclinas produce por lo general disfunción cardíaca, y la leucoencefalopatía causada por metotrexato intratecal y por radioterapia del SNC solo es parcialmente reversible. Los tipos de efectos adversos tardíos dependen de la edad del niño en el tratamiento, la localización o localizaciones del cáncer y el tratamiento aplicado. Puede consultarse material informativo adecuado para el pediatra, el paciente y la familia que deben anticiparse a estas posibilidades en <http://www.survivorshipguidelines.org>.

Los efectos adversos tardíos del tratamiento pueden causar una morbilidad considerable (tabla 521.5). Una resección quirúrgica efectiva puede provocar la pérdida de estructuras funcionales importantes. La radioterapia puede producir daño orgánico irreversible, con síntomas y limitaciones funcionales según el órgano afectado y la gravedad del daño. Muchos problemas relacionados con la radioterapia no se manifiestan hasta que el paciente ha completado su crecimiento, como la asimetría entre zonas o extremidades irradiadas y no irradiadas. La irradiación de campos que contienen órganos endocrinos puede causar hipotiroidismo, disfunción hipofisaria o esterilidad. En dosis suficientes, la irradiación craneal puede

Tabla 521.5 Efectos tardíos y características de riesgo alto del cáncer infantil y su tratamiento

EFFECTOS TARDÍOS	EXPOSICIÓN	FACTORES DE ALTO RIESGO SELECCIONADOS	GRUPOS DIAGNÓSTICOS DE ALTO RIESGO
NEUROCOGNITIVOS Déficits neurocognitivos Déficits funcionales en: • Función ejecutiva • Atención mantenida • Memoria • Velocidad de procesamiento • Integración visomotora Trastornos del aprendizaje Coeficiente intelectual disminuido Trastornos de conducta	Quimioterapia: <ul style="list-style-type: none">• Metotrexato Irradiación cerebral: <ul style="list-style-type: none">• Craneal• Oído/infratemporal• ICT	Edad <3 años en el momento del tratamiento Sexo femenino Tumor supratentorial Premorbilidad o historia familiar previa de problemas de atención o aprendizaje Dosis de irradiación >24 Gy Irradiación cerebral total	Leucemia linfoblástica aguda Tumor cerebral Sarcoma (cabeza y cuello u osteosarcoma)
NEUROSENSITIVOS Hipoacusia neurosensorial Hipoacusia de conducción Timpanoesclerosis Otoesclerosis Disfunción de la trompa de Eustaquio	Quimioterapia: <ul style="list-style-type: none">• Cisplatino• Carboplatino Irradiación que afecta al oído: <ul style="list-style-type: none">• Craneal• Infratemporal• Nasofaríngea Irradiación que afecta al oído: <ul style="list-style-type: none">• Craneal• Infratemporal• Nasofaríngea	Dosis más alta de cisplatino (360 mg/m ²) Dosis de irradiación más alta que afecta al oído (>30 Gy) Irradiación y cisplatino concurrentes Dosis de irradiación más elevadas que afectan al oído (>30 Gy)	Tumor cerebral Tumor de células germinales Sarcoma (cabeza y cuello) Neuroblastoma Hepatoblastoma Tumor cerebral Sarcoma (cabeza y cuello)

Tabla 521.5 Efectos tardíos y características de riesgo alto del cáncer infantil y su tratamiento (cont.)

EFEKTOS TARDÍOS	EXPOSICIÓN	FACTORES DE ALTO RIESGO SELECCIONADOS	GRUPOS DIAGNÓSTICOS DE ALTO RIESGO
Trastorno visual Cataratas Atrofia del conducto lagrimal Xeroftalmia Retinopatía Glaucoma	Quimioterapia: • Busulfán • Glucocorticoides Irradiación que afecta al ojo: • Craneal • Órbita/ojo • ICT	Dosis de irradiación más alta que afecta al ojo (≥ 15 Gy para cataratas; > 45 Gy para retinopatía y trastorno visual)	Tumor cerebral Leucemia linfoblástica aguda Retinoblastoma Rabdomiosarcoma (orbitario) TCMH alogénico
Neuropatía periférica, sensorial	Quimioterapia: • Vincristina • Vinblastina • Cisplatino • Carboplatino	Dosis de cisplatino más alta (≥ 300 mg/m ²)	Leucemia linfoblástica aguda Tumor cerebral Linfoma de Hodgkin Tumor de células germinales Linfoma no Hodgkin Sarcoma Neuroblastoma Tumor de Wilms Carcinoma
NEUROMOTORES			
Neuropatía periférica motora	Quimioterapia: • Vincristina • Vinblastina		Leucemia linfoblástica aguda Linfoma de Hodgkin Linfoma no Hodgkin Sarcoma Tumor cerebral Neuroblastoma Tumor de Wilms
ENDOCRINOS			
Déficits de GH Pubertad precoz	Irradiación que afecta al eje HHS: • Craneal • Órbita/ojo	Sexo femenino Dosis de irradiación del eje HHS > 18 Gy	Leucemia linfoblástica aguda Sarcoma (facial) Carcinoma (nasofaríngeo) Leucemia linfoblástica aguda
Obesidad	Oído/infratemporal	Sexo femenino	
Hipotiroidismo central Déficit de gonadotropina Insuficiencia suprarrenal central Hipotiroidismo primario	Nasofaríngeo ICT	Edad más joven (< 4 años) Dosis de irradiación que afecta al eje HHS > 18 Gy	Tumor cerebral Sarcoma (facial) Carcinoma (nasofaríngeo) Linfoma de Hodgkin
Cuello, irradiación en manto		Dosis de irradiación del tiroides > 20 Gy	
REPRODUCTIVOS			
Disfunción gonadal Pubertad tardía o interrumpida Menopausia prematura Disfunción o insuficiencia de células germinales Infertilidad	Quimioterapia alquilante: • Busulfán • Carmustina • Clorambucilo • Ciclofosfamida • Ifosfamida • Lomustina • Mecloretamina • Melfalán • Procarbazina Radiación que afecta al sistema reproductor: • Abdominal total (chicas) • Pélvica • Lumbar/columna sacra (chicas) • Testicular (chicos) • ICT	Dosis más alta de agente alquilante Preparación con agente alquilante para TCMH Dosis de irradiación ≥ 15 Gy en chicas prepuberales Dosis de irradiación ≥ 10 Gy en chicas puberales En chicos con insuficiencia de células germinales, cualquier tipo de irradiación Para insuficiencia androgénica, irradiación gonadal, $\geq 20-30$ Gy en chicos	Alto riesgo de leucemia linfoblástica aguda Tumor cerebral Linfoma de Hodgkin avanzado o desfavorable Linfoma no Hodgkin avanzado o desfavorable Sarcoma Neuroblastoma Tumor de Wilms avanzado TCMH alogénico o autólogo
CARDIACOS			
Miocardiopatía Arritmias	Quimioterapia: • Daunorrubicina • Doxorrubicina • Idarrubicina	Sexo femenino Edad < 5 años en el momento del tratamiento Dosis de quimioterapia más altas (≥ 300 mg/m ²) Dosis más altas de irradiación cardíaca (≥ 30 Gy) Tratamiento combinado con quimioterapia cardiotóxica e irradiación	Linfoma de Hodgkin Leucemia Linfoma no Hodgkin Sarcoma Tumor de Wilms Neuroblastoma

Tabla 521.5

Efectos tardíos y características de riesgo alto del cáncer infantil y su tratamiento (cont.)

EFEKTOS TARDÍOS	EXPOSICIÓN	FACTORES DE ALTO RIESGO SELECCIONADOS	GRUPOS DIAGNÓSTICOS DE ALTO RIESGO
Miocardiopatía Arritmias Fibrosis pericárdica Valvulopatía Infarto de miocardio Cardiopatía isquémica	Irradiación que afecta al corazón: • Tórax • En manto • Mediastino • Axila • Columna • Abdomen superior		
PULMONARES			
Fibrosis pulmonar Neumonía intersticial Enfermedad pulmonar restrictiva Enfermedad pulmonar obstructiva	Quimioterapia: • Bleomicina • Busulfán • Carmustina • Lomustina Irradiación que afecta a los pulmones: • En manto • Mediastino • Pulmón completo • Irradiación corporal total	Dosis más elevadas de quimioterapia Terapia combinada con quimioterapia pulmonar tóxica e irradiación	Tumor cerebral Tumor de células germinales Linfoma de Hodgkin Sarcoma (pared torácica o intratorácico) TCMH autólogo o alogénico
GASTROINTESTINALES			
Enterocolitis crónica Estenosis Obstrucción intestinal	Irradiación que afecta al aparato digestivo (≥ 30 Gy) Cirugía abdominal	Dosis de irradiación del intestino más alta (≥ 45 Gy) Terapia combinada con irradiación abdominal y quimioterapia radiomimética (dactinomicina o antraciclinas) Terapia combinada con irradiación y cirugía abdominal	Sarcoma (retroperitoneal o pélvico primario)
HEPÁTICOS			
Fibrosis hepática Cirrosis	Irradiación que afecta al hígado	Volumen de tratamiento o dosis de irradiación más alta (20-30 Gy para todo el hígado o ≥ 40 Gy para al menos un tercio del hígado)	Sarcoma Neuroblastoma
RENALES			
Insuficiencia renal Hipertensión Lesión glomerular Lesión tubular	Quimioterapia: • Ifosfamida • Cisplatino • Carboplatino Irradiación que afecta a los riñones: • Abdomen completo • Campos abdominales superiores • ICT		

GH, hormona del crecimiento; HHS, eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal; ICT, irradiación corporal total; TCMH, trasplante de células madre hematopoyéticas.

De Kurt BA, Armstrong GT, Cash DK, et al: Primary care management of the childhood cancer survivor, J Pediatr 152:458-466, 2008.

producir disfunción neurológica, y la irradiación de la columna vertebral puede causar retraso del crecimiento.

La quimioterapia implica también riesgo de daño orgánico duradero. Algunos problemas específicos son la **leucoencefalopatía** después de la administración de dosis altas de metotrexato, la **esterilidad** en pacientes masculinos tratados con alquilantes (p. ej., ciclofosfamida), el **daño miocárdico** causado por antraciclinas, la **fibrosis pulmonar** por bleomicina, la **disfunción renal** por ifosfamida, nitrosourea o platino, y la **pérdida auditiva** por cisplatino. La aparición de estas secuelas puede estar relacionada con la dosis y suele ser irreversible. Deben realizarse pruebas apropiadas antes del tratamiento con estos fármacos y durante este para comprobar que no hay daños previos en los órganos que probablemente se verán afectados y para vigilar los efectos adversos de los cambios provocados por el tratamiento.

Probablemente, el efecto adverso tardío más grave es la aparición de **segundos tumores** en pacientes curados del primer cáncer. El riesgo es

acumulativo y aumenta alrededor de un 0,5% al año con una incidencia aproximada del 12% a los 25 años del tratamiento. Los pacientes tratados de un cáncer infantil deben evaluarse cada año, con atención especial a los posibles efectos adversos tardíos del tratamiento, como segundos tumores (fig. 521.7).

TRATAMIENTO PALIATIVO

En todas las fases de la asistencia a los niños con cáncer deben aplicarse principios de cuidados paliativos para aliviar el dolor y el sufrimiento y para proporcionar bienestar (v. cap. 7). El **dolor** es una causa importante de sufrimiento en los pacientes con cáncer. Puede estar causado por obstrucción o compresión de un órgano o por metástasis, o puede ser neuropático. El dolor debe tratarse de manera escalonada, como recomienda la OMS, en consonancia con los principios de selección de un analgésico apropiado, prescripción de la dosis apropiada, administración del fármaco por la vía

Modelo de asistencia compartida estratificado por riesgo para niños supervivientes de cáncer

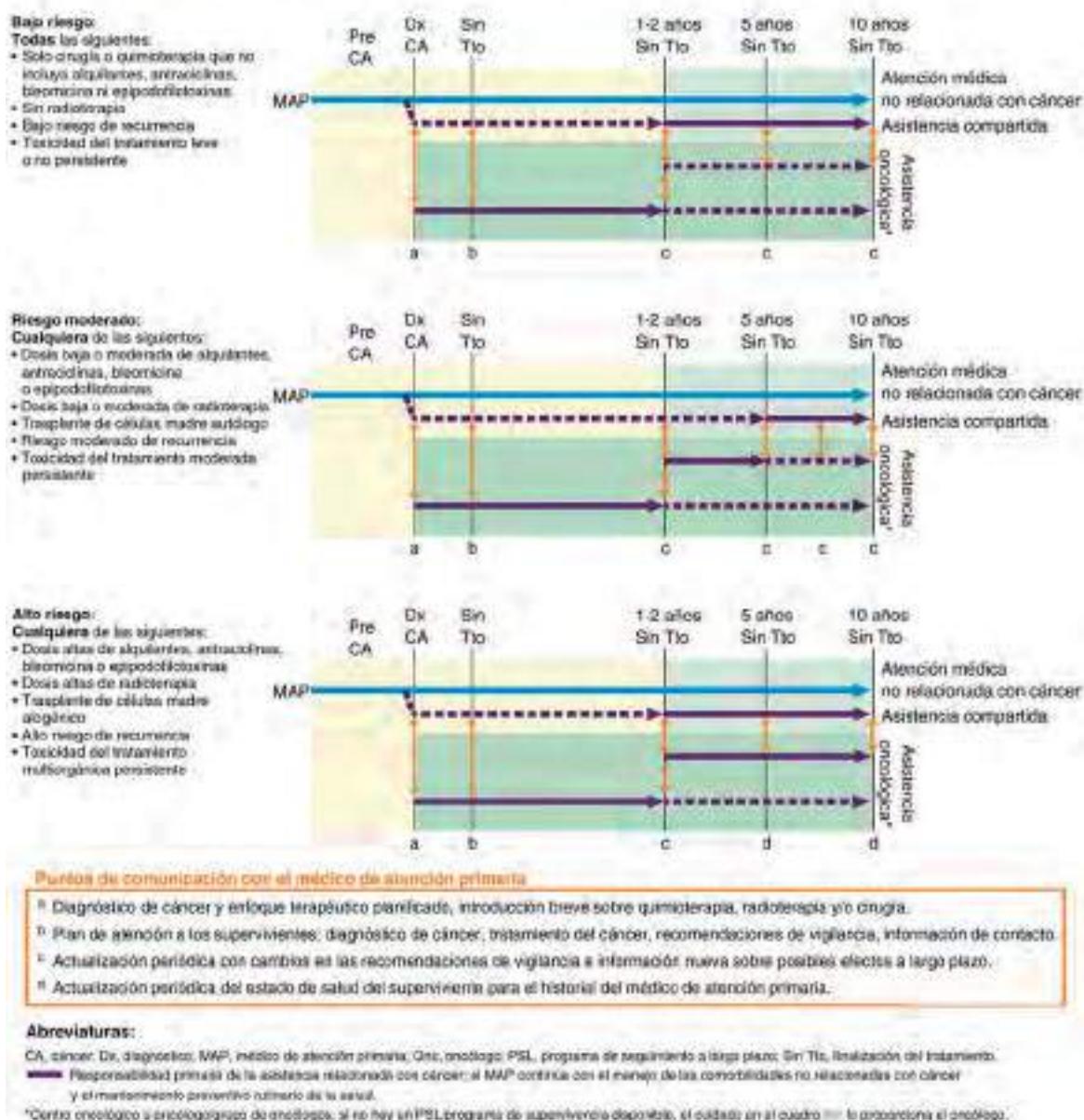


Fig. 521.7 Modelo propuesto de asistencia compartida estratificado por riesgo para niños supervivientes de cáncer. La línea negra-azulada continua indica responsabilidad primaria de asistencia relacionada con el cáncer; estratificación del riesgo basada en determinación del personal de seguimiento a largo plazo. CA, cáncer; Dx, diagnóstico; MAP, médico de atención primaria; Onc, oncólogo; Rx, terapia. (Adaptada de McCabe MS, Partridge A, Grunfeld E, Hudson MM: Risk-based health care, the cancer survivor, the oncologist, and the primary care physician, Semin Oncol 40:804-812, 2013; con datos de Oeffinger KC, McCabe MS: Models for delivering survivorship care, J Clin Oncol 24:5117-5124.)

adecuada y elección de una pauta posológica correcta para prevenir el dolor persistente y para aliviar el dolor disruptivo (v. cap. 76). Además, la dosis debe ajustarse de manera intensiva mientras se aplican medidas para prevenir, anticipar y neutralizar los efectos colaterales. Puede ser conveniente administrar fármacos complementarios y realizar pruebas secuenciales con analgésicos.

Los objetivos en la asistencia a los pacientes terminales son evitar el sufrimiento al paciente, la familia y los cuidadores, proporcionar asistencia en consonancia con los deseos del paciente y de la familia, y cumplir y defender los estándares clínicos, culturales y éticos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 522

Leucemias

David G. Tubergen, Archie Bleyer,
A. Kim Ritchey y Erika Friehling

Las leucemias son las neoplasias malignas más frecuentes en la infancia y suponen el 31% de todos los cánceres en niños menores de 15 años. En Estados Unidos, cada año se diagnostica leucemia a 3.100 niños y adolescentes menores de 15 años, lo que supone una incidencia anual de 4,5 casos por 100.000 niños. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa el 77% de los casos de leucemia infantil, la leucemia mieloide aguda (LMA) el 11%, la leucemia mieloide crónica (LMC) el 2-3% y la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) un 1-2%. Los casos restantes son una variedad de leucemias agudas y crónicas que no se ajustan a las definiciones clásicas de LLA, LMA, LMC o LMMJ.

Las leucemias pueden definirse como un grupo de enfermedades neoplásicas malignas en las que anomalías genéticas en una célula hematopoyética originan una proliferación clonal disregulada de células. La progenie de estas células tiene una ventaja de crecimiento sobre los elementos celulares normales debido a su tasa de proliferación elevada y a una tasa baja de apoptosis espontánea. La consecuencia es una alteración de la función normal de la médula ósea y, en última instancia, una insuficiencia medular. Las características clínicas, los hallazgos de laboratorio y las respuestas al tratamiento varían según el tipo de leucemia.

522.1 Leucemia linfoblástica aguda

Erika Friehling, A. Kim Ritchey, David G. Tubergen
y Archie Bleyer

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) infantil fue el primer cáncer diseminado que pudo curarse. En realidad, es un grupo heterogéneo de cánceres con varias anomalías genéticas distintivas que producen comportamientos clínicos y respuestas al tratamiento variables.

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos, cada año se diagnostica leucemia linfoblástica aguda a aproximadamente 3.100 niños y adolescentes menores de 15 años. La LLA tiene una incidencia máxima a los 2-3 años y afecta con más frecuencia a los niños que a las niñas a cualquier edad. Este pico de incidencia máxima se observó hace varias décadas en personas blancas en países socioeconómicamente avanzados, pero desde entonces se ha confirmado también en la población negra estadounidense. La enfermedad es más frecuente en niños con ciertas anomalías cromosómicas, como síndrome de Down, síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia y anemia de Fanconi. En gemelos idénticos, el riesgo de que el otro gemelo tenga leucemia si uno ya la tiene es mayor que en la población general. El riesgo es de más del 70% si se diagnostica LLA al primer gemelo durante el primer año de vida y si los gemelos compartieron la misma placenta (monocoriales). Si el primer gemelo presenta LLA a los 5-7 años, el riesgo para el segundo es al menos el doble que el de la población general, con independencia de si es homocigoto o heterocigoto.

ETIOLOGÍA

En casi todos los casos se desconoce la causa de la LLA, aunque varios factores genéticos y ambientales están asociados a leucemia infantil (tabla 522.1). Se cree que la mayoría de los casos de LLA están causados por mutaciones somáticas posconcepcionales en las células linfoides. Sin embargo, la identificación de las secuencias de gen de fusión específicas de leucemia en muestras conservadas de sangre neonatal de algunos niños que presentan leucemia tiempo después indica la importancia de los sucesos intrauterinos en el inicio del cáncer en algunos casos. El largo periodo de latencia antes del inicio de la enfermedad en algunos niños, que puede llegar a 14 años, apoya el concepto de que para la expresión de la enfermedad son necesarias modificaciones genéticas adicionales. Además, se han observado esas mismas mutaciones en muestras de sangre de niños que nunca llegan a presentar leucemia.

Tabla 522.1 Factores que predisponen a leucemia infantil

ENFERMEDADES GENÉTICAS	FACTORES MEDIOAMBIENTALES
Síndrome de Down	Hemoglobinuria paroxística nocturna
Anemia de Fanconi	Síndrome de Li-Fraumeni
Síndrome de Bloom	
Anemia de Blackfan-Diamond	
Síndrome de Shwachman-Diamond	Radiación ionizante
Síndrome de Kostmann	Drogas
Neurofibromatosis tipo 1	Agentes alquilantes
Ataxia-telangiectasia	Epipodofitoloxina
Inmunodeficiencia combinada grave	Exposición a benceno

La exposición a radiación médica con fines diagnósticos, tanto intrauterina como en la infancia, se asocia a un aumento de la incidencia de LLA. Además, varias descripciones e investigaciones publicadas de acumulaciones geográficas de casos hacen sospechar que los factores ambientales pueden incrementar la incidencia de LLA. Sin embargo, en Estados Unidos no se han identificado factores de este tipo aparte de la radiación. En algunos países en desarrollo existe una asociación entre LLA de linfocitos B (LLA-B) e infecciones por el virus de Epstein-Barr (VEB).

CLASIFICACIÓN CELULAR

La clasificación de la LLA depende de la caracterización de las células malignas en la médula ósea para determinar la morfología, el fenotipo según los marcadores de membrana celular y las características genéticas celulares y moleculares. La **morfología** suele ser adecuada por sí sola para hacer el diagnóstico, pero los otros estudios son esenciales para clasificar la enfermedad, que puede tener una influencia considerable en el pronóstico y en la elección del tratamiento apropiado. El sistema que se utiliza en la actualidad es la clasificación de las leucemias de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En el análisis fenotípico, los marcadores de superficie indican que aproximadamente el 85% de los casos de LLA son *leucemias linfoblásticas agudas B* (antes denominadas LLA de precursores B o LLA pre-B), aproximadamente el 15% son *leucemias linfoblásticas T* y aproximadamente el 1% proceden de linfocitos B maduros. La leucemia de linfocitos B maduros es poco frecuente y se denomina *leucemia de Burkitt*, y es uno de los cánceres con crecimiento más rápido en el ser humano, que precisa un método terapéutico diferente al de otros subtipos de LLA. Un porcentaje pequeño de niños con leucemia tienen una enfermedad caracterizada por marcadores de superficie de origen linfoidal y mieloide.

Las anomalías cromosómicas se utilizan para subclasificar la LLA en grupos pronósticos (tabla 522.2). Se han descubierto muchas alteraciones genéticas, como la inactivación de genes supresores tumorales y las mutaciones que activan las vías NOTCH1 o RAS, y en el futuro podría incorporarse a la práctica clínica (fig. 522.1).

Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) permiten localizar anomalías genéticas moleculares y pueden emplearse para detectar números pequeños de células malignas en el momento del diagnóstico y también durante el seguimiento (**enfermedad residual mínima [ERM]**, v. más adelante), y tienen utilidad clínica contrastada. El desarrollo de micromatrizes (*microarrays*) de ADN permite analizar la expresión de miles de genes en la célula leucémica. Esta técnica es prometedora para ampliar todavía más el conocimiento de la biología fundamental y para proporcionar hallazgos útiles para el tratamiento de la LLA.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación inicial de la LLA suele ser inespecífica y relativamente breve. Síntomas como anorexia, cansancio, malestar general, irritabilidad y febrícula intermitente suelen estar presentes. Puede haber dolor óseo o articular, sobre todo en las extremidades inferiores. Con menos frecuencia, los síntomas persisten durante meses, pueden predominar en los huesos o las articulaciones, y puede haber tumefacción articular. El dolor óseo suele ser intenso y puede despertar al paciente por la noche. Al avanzar la enfermedad se hacen más evidentes los signos y síntomas de **insuficiencia de la médula ósea**, con palidez, cansancio, intolerancia al ejercicio, sangrado de la mucosa oral o epistaxis, además de fiebre, que puede estar causada por infección o

Tabla 522.2 Anomalías cromosómicas frecuentes en la leucemia linfoblástica aguda de la infancia

SUBTIPO	ANOMALÍA CROMOSÓMICA	ALTERACIÓN GENÉTICA	PRONÓSTICO	INCIDENCIA
LLA-B	Trisomías 4, 10 y 17	—	Favorable	25%
LLA-B	t(12;21)	ETV6-RUNX1	Favorable	20-25%
LLA-B	t(1;19)	TCF3-PBX1	No	5-6%
LLA-B	t(4;11)	KMT2A (MLL)-AF4	Desfavorable	2%
LLA-B	t(9;22)	BCR-ABL	Desfavorable	3%
Leucemia de linfocitos B maduros (Burkitt)	t(8;14)	IGH-MYC	No	1-2%
LLA-B	Hiperdiploidía	—	Favorable	20-25%
LLA-B	Hipodiploidía	—	Desfavorable	1%
LLA-T	t(10;14)	TLX1-HOX11	Favorable	5-10%
Lactante	11q23	Reordenamientos KMT2A (MLL)	Desfavorable	2-10%

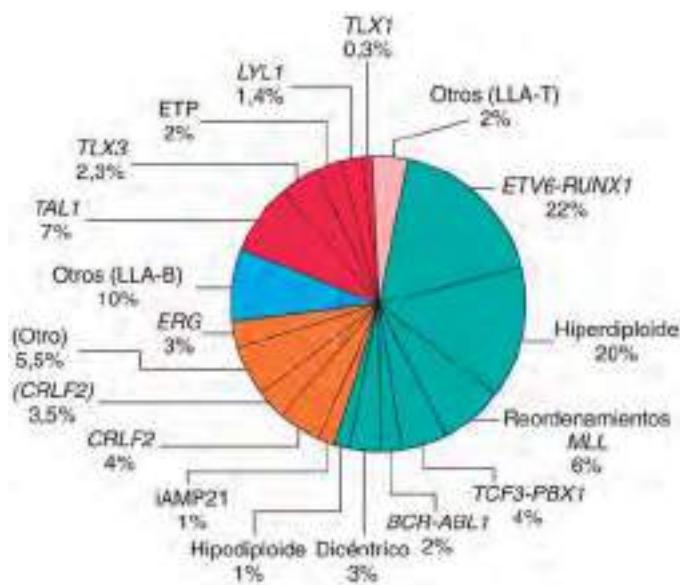


Fig. 522.1 Frecuencia estimada de genotipos específicos en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) infantil. Las cuñas azules se refieren a la LLA-B, las amarillas a los subtipos recientemente identificados de la LLA-B, y las cuñas rojas a la LLA-T. (De Mullighan CG: Genomic characterization of childhood acute lymphoblastic leukemia, Semin Hematol 50:314-324, 2013.)

por la enfermedad. La infiltración de los órganos puede causar adenopatías, hepatosplenomegalia, aumento del volumen testicular o afectación del sistema nervioso central (SNC) (neuropatías craneales, cefalea, convulsiones). La disnea puede estar causada por anemia grave o por compresión de las vías respiratorias por los ganglios linfáticos mediastínicos.

En la **exploración física** se aprecia palidez, apatía, lesiones cutáneas purpúricas y petequiales o hemorragia mucosa que reflejan la insuficiencia de la médula ósea (v. cap. 520). La naturaleza proliferativa de la enfermedad puede manifestarse por adenopatías, esplenomegalia o, con menos frecuencia, hepatomegalia. En pacientes con dolor óseo o articular, puede haber un dolor intenso a la palpación del hueso o signos objetivos de tumefacción y derrame articular. No obstante, si está afectada la médula ósea, el dolor óseo puede ser profundo y no a la palpación. Pocos pacientes tienen signos de hipertensión intracranial, que indica afectación leucémica del SNC, como papiledema (v. fig. 520.3), hemorragias retinianas y parálisis de nervios craneales. La disnea está relacionada habitualmente con anemia, pero también puede aparecer en pacientes con un problema obstructivo de las vías respiratorias (sibilancias) causado por una masa mediastínica anterior grande (p. ej., timo o ganglios linfáticos). Este problema es más frecuente en adolescentes masculinos con LLA de linfocitos T. La LLA-T tiene por lo general una cifra más alta de leucocitos.

La leucemia linfoblástica B es el inmunofenotipo más frecuente, con inicio a la edad de 1-10 años. La mediana de leucocitos al inicio es de 33.000/mm³,

aunque el 75% de los pacientes tiene menos de 20.000/mm³. Se aprecia trombopenia en el 75% de los pacientes y hepatosplenomegalia en el 30-40%. En todos los tipos de leucemia se observan síntomas del SNC en la presentación en el 5% de los pacientes (el 10-15% tiene blastos en el líquido cefalorraquídeo [LCR]). La afectación testicular suele ser poco llamativa en el momento del diagnóstico, pero los estudios previos indican afectación oculta en un 25% de los niños. No está indicada la biopsia testicular.

DIAGNÓSTICO

Los hallazgos en sangre periférica indicativos de insuficiencia de la médula ósea hacen sospechar con firmeza un diagnóstico de LLA. La mayoría de los pacientes tienen **anemia** y **trombopenia**. Es posible que los análisis de laboratorio ordinarios en sangre periférica no detecten la presencia de células leucémicas. Muchos pacientes con LLA tienen una cifra total de leucocitos menor de 10.000/mm³. En estos casos, las células leucémicas se consideran inicialmente «linfocitos atípicos», y solo una evaluación adicional muestra que las células forman parte de un clon maligno. Cuando los resultados de un análisis de sangre periférica indican la posibilidad de leucemia, debe examinarse la médula ósea de inmediato para hacer el diagnóstico, es importante realizar todos los estudios necesarios para confirmar el diagnóstico y para clasificar bien el tipo de leucemia, como punción-aspiración y biopsia de médula ósea, citometría de flujo, citogenética y estudios moleculares.

La LLA se diagnostica mediante una evaluación de la médula ósea en la que más del 25% de las células son una población homogénea de linfoblastos. La evaluación inicial comprende también un análisis del LCR. Si se detectan linfoblastos y la cifra de leucocitos en el LCR es alta, existe claramente una infiltración meníngea o del SNC. Este hallazgo indica un estadio más avanzado y la necesidad de terapias sistémicas y del SNC adicionales. La *punción lumbar (PL) para estadificación* puede realizarse al mismo tiempo que se administra la primera dosis de quimioterapia intratecal, si el diagnóstico de leucemia se confirmó previamente mediante análisis de la médula ósea. La PL inicial debe realizarla un médico con experiencia, porque una PL traumática aumenta el riesgo de recidiva en el SNC.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de leucemia se hace con facilidad en el paciente con signos y síntomas característicos, anemia, trombopenia y leucocitosis con presencia de blastos en el frotis. La elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH) es a menudo un indicio para diagnosticar LLA. Si solo hay pancitopenia, debe pensarse en anemia aplásica (congénita o adquirida), mielofibrosis o linfohistiocitosis hemofagocítica familiar. La insuficiencia de una sola línea celular, como en la eritroblastopenia transitoria de la infancia, la trombopenia autoinmune y la neutropenia congénita o adquirida, es la característica inicial de la LLA en pocos pacientes. Es necesario un grado de sospecha elevado para distinguir la leucemia de la mononucleosis infecciosa en los pacientes con inicio brusco de fiebre y adenopatía, y de artritis idiopática juvenil en pacientes con fiebre y dolor óseo, pero con frecuencia sin dolor a la palpación y tumefacción articular. Estas presentaciones hacen necesario también un análisis de la médula ósea.

La LLA debe distinguirse de la LMA y de otras enfermedades malignas que invaden la médula ósea con hallazgos clínicos y de laboratorio parecidos a los de la LLA, como neuroblastoma, rhabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing y retinoblastoma.

TRATAMIENTO

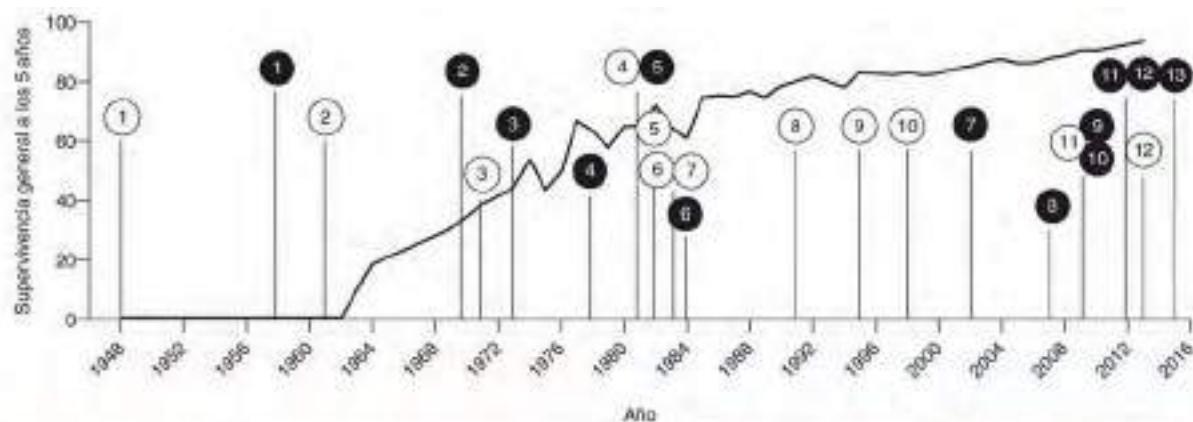
El factor pronóstico individual más importante en la LLA es el tratamiento: sin una terapia efectiva, la enfermedad es mortal. Se ha logrado un avance considerable en la supervivencia general de los niños con LLA desde la década de 1970 gracias a los protocolos de quimioterapia múltiple, la intensificación del tratamiento y la clasificación del tratamiento según el riesgo de recidiva (fig. 522.2). La supervivencia se relaciona también con la edad (fig. 522.3) y con el subtipo (fig. 522.4).

El **tratamiento en función del riesgo** es el patrón de referencia terapéutico actual de la LLA, y tiene en cuenta la edad en el momento del diagnóstico, la cifra inicial de leucocitos, las características inmunofenotípicas y citogenéticas de las poblaciones de blastos, la rapidez de respuesta al tratamiento inicial (es decir, tiempo necesario para eliminar las células leucémicas de la médula ósea o de la sangre periférica) y la valoración de la ERM al finalizar la terapia de inducción. Diferentes grupos de estudio emplean distintos factores para definir el riesgo, pero el National Cancer Institute (NCI) utiliza la edad entre 1 y 10 años y una cifra de leucocitos menor de $50.000/\text{mm}^3$ para definir el riesgo normal. Los niños menores de 1 año o mayores de 10 años, o con una cifra inicial de leucocitos mayor de $50.000/\text{mm}^3$, se consideran de *riesgo alto*. Otras características pronósticas adversas son el inmunofenotipo de linfocitos T o una respuesta lenta al tratamiento inicial. Las anomalías cromosómicas, como hipodiploidía, cromosoma Filadelfia y reordenaciones del gen *KMT2A* (*MLL*), implican peor pronóstico. Otras mutaciones, como en el gen *IKZF1*, están asociadas

a mal pronóstico y pueden ser importantes para los algoritmos terapéuticos en el futuro. Las características más favorables son una respuesta rápida al tratamiento, hiperdiploidía, trisomía de cromosomas específicos (4, 10 y 17) y reordenamientos de los genes *ETV6-RUNX1* (antes *TEL-AML1*).

El pronóstico de los pacientes con riesgo alto puede mejorar mediante un tratamiento más intensivo aun cuando implica más toxicidad. Los lactantes con LLA y los pacientes con anomalías cromosómicas específicas como t(4;11) tienen un riesgo todavía mayor de recidiva a pesar de un tratamiento intensivo. Sin embargo, el mal pronóstico de la LLA con cromosoma Filadelfia positivo con t(9;22) ha cambiado mucho gracias a la adición del imatinib a un protocolo intensivo de quimioterapia. El **imatinib** es un fármaco diseñado específicamente para inhibir la cinasa BCR-ABL resultante de la translocación. Con este enfoque, la supervivencia sin complicaciones ha mejorado, pasando del 30 al 70%. Los estudios clínicos demuestran que el pronóstico de los pacientes con una respuesta más lenta al tratamiento inicial puede mejorar con un tratamiento más intensivo que el considerado necesario para los pacientes que responden con más rapidez.

La mayoría de los niños con LLA son tratados en estudios clínicos realizados por grupos cooperativos nacionales o internacionales. El tratamiento de referencia consiste en quimioterapia durante 2-3 años, y la mayoría consigue la remisión al finalizar la fase de inducción. Los pacientes en remisión clínica pueden tener una ERM que solo puede detectarse con sondas moleculares específicas de translocaciones y otros marcadores de ADN contenidos en las células leucémicas o citometría de flujo especializada. La ERM puede



Avances históricos en el tratamiento de la LLA pediátrica

- 1 1948 «Remisiones transitorias» inducidas por la amioderina.
- 2 1961 Primer uso de los antimetabolitos mercaptopurina y metotrexato.
- 3 1971 La poliquimioterapia y la terapia efectiva dirigida por el SNC curan aproximadamente al 50% de los pacientes.
- 4 1981 El tratamiento de reinducción mejora los resultados.
- 5 1982 La terapia intratecal triple con mezorexato, hidrocortisona y citoquina puede sustituir eficazmente la radiación craneal profiláctica en algunos pacientes.
- 6 1983 La asparaginasa semanal en dosis altas después de la remisión mejora el resultado.
- 7 1983 Metotrexato de dosis intermedia con leucovorina de rescate en caso de recidivas leptomeningeales y sistémicas.
- 8 1991 La dexametasona es más efectiva que la prednisona para prevenir la recaída del SNC.
- 9 1995 Los polymorfismos genéticos heredados en el gen que codifica la tiopurina-metiltransferasa influyen en la toxicidad de la mercaptopurina.
- 10 1998 La dosis individualizada de metotrexato mejora el resultado.
- 11 2009 La quimioterapia sistémica e intratecal eficaz puede eliminar la necesidad de la irradiación craneal profiláctica en todos los pacientes; el imatinib mejora el resultado en la LLA positiva para los cromosomas de Filadelfia.
- 12 2013 Primer ensayo de terapia de células T con receptores de antígenos quirúnicos (CAR).

Avances históricos en la comprensión de la biología de la LLA pediátrica

- 1 1956 Primer estudio citogenético en LLA.
- 2 1970 Primer informe de la LLA de cromosomas positivos para Filadelfia.
- 3 1973 Primera identificación de la LLA de células T mediante la formación espontánea de nódulos con eróctitos de oreja.
- 4 1978 La clasificación de la LLA por el número de cromosomas >50 (hiperdiploidia) se asocia con una duración de remisión prolongada.
- 5 1981 Monitorización inmunológica de la leucemia residual.
- 6 1984 Primera identificación de las translocaciones cromosómicas específicas del inmunofenotipo: t(11;14) en la LLA de células T y t(11;19) en la LLA pre-B.
- 7 2002 Primer peptido supresor genómico de todo el genoma.
- 8 2007 Primer estudio de todo el genoma de los cambios en el número de copias de ADN.
- 9 2008 Variantes genéticas de la línea germinal asociadas con el desarrollo de la LLA.
- 10 2009 Reconocimiento de la LLA de tipo cromosómico de Filadelfia «Ph-like».
- 11 2012 Primer estudio de secuenciación del genoma completo para identificar las mutaciones conductoras en las células T precursoras de la LLA.
- 12 2012 Uso de la secuenciación de próxima generación para mejorar la detección de la enfermedad residual mínima.
- 13 2015 El análisis del genoma completo identificó mutaciones genéticas de la línea germinal en los genes de predisposición.

Fig. 522.2 Avances históricos en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica. Los datos de supervivencia general a 5 años para la LLA pediátrica del Programa1 de Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) se superponen con avances históricos en el tratamiento (blanco, tabla izquierda) y en la comprensión de la biología de la LLA pediátrica (negro, tabla derecha). (De Heikamo EB, HonPui C: Next-generation evaluation and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia, *J Pediatr* 203:14-24, 2018, Fig. 1; y de Pui CH, Evans WE: A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia, *Semin Hematol*, 50:185-196, 2013, Table 2.)

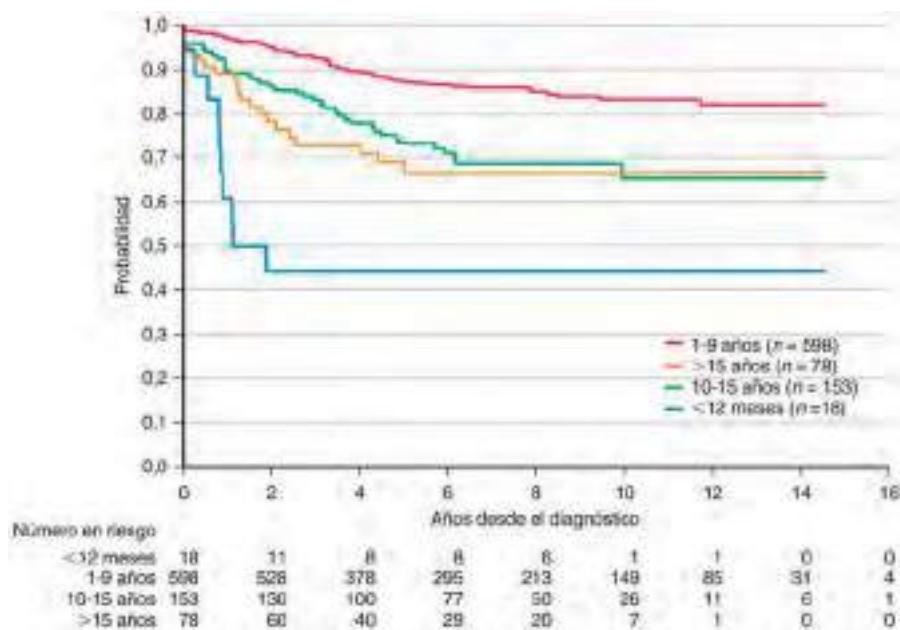


Fig. 522.3 Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de eventos en la leucemia linfoblástica aguda según la edad en el momento del diagnóstico. (De Pui CH, Robinson LL, Look AT: Acute lymphoblastic leukaemia, Lancet 371:1030-1042, 2008.)

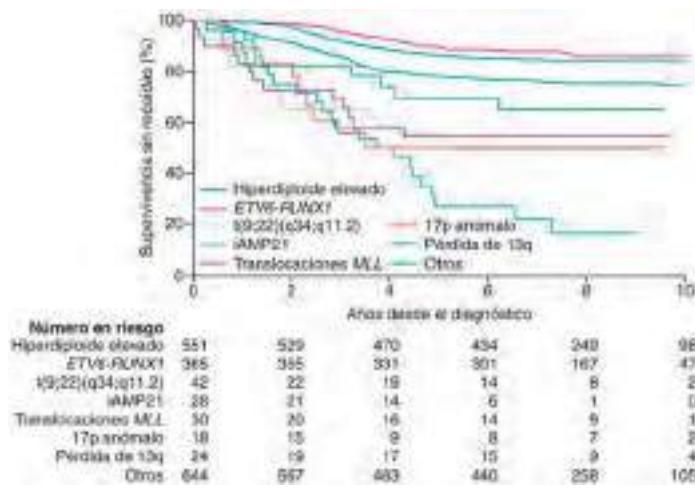


Fig. 522.4 Análisis de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de eventos según el subtipo biológico de leucemia. (De Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, et al: Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial, Lancet Oncol 11:429-438, 2010.)

ser cuantitativa y proporcionar una estimación de la cantidad de células leucémicas presentes en la médula ósea. Los niveles más altos de ERM al finalizar la inducción indican peor pronóstico y mayor riesgo de recidiva subsiguiente. Una ERM mayor del 0,01% en la médula ósea el día 29 de la inducción es un factor de riesgo importante de una menor supervivencia libre de eventos en todos los grupos de riesgo, en comparación con los pacientes con ERM negativa. La terapia de la LLA intensifica el tratamiento en pacientes con signos de ERM positivos al finalizar la inducción.

La terapia inicial, denominada **inducción a la remisión**, está diseñada para erradicar las células leucémicas de la médula ósea. En esta fase se administra la terapia durante 4 semanas, que consiste en vincristina semanal, un corticoide como la dexametasona o la prednisona y, por lo general, una sola dosis de un preparado de asparaginasa pegilada de acción prolongada. Los pacientes con riesgo alto reciben también daunomicina a intervalos semanales. Con este protocolo, un 98% de los pacientes consigue la **remisión**, definida por menos de un 5% de blastos en la médula ósea y recuperación de una cifra casi normal de neutrófilos y plaquetas después de 4-5 semanas de tratamiento. La quimioterapia intratecal se administra siempre al inicio y al menos una vez más durante la inducción.

La segunda fase del tratamiento, o **consolidación**, se centra en el tratamiento intensivo del SNC combinado con una terapia sistémica intensiva para prevenir las recidivas tardías en el SNC. Se administran dosis repetidas de quimioterapia intratecal mediante PL. De este modo baja a menos del 5% la probabilidad de recidiva tardía en el SNC, desde una incidencia histórica de hasta un 60%. Un porcentaje pequeño de los pacientes con características que predicen un riesgo alto de recidiva en el SNC puede recibir radioterapia craneal en fases ulteriores del tratamiento, como los pacientes con linfoblastos en el LCR y una cifra elevada de leucocitos en el LCR o signos físicos de leucemia del SNC, como parálisis de pares craneales en el diagnóstico.

Más adelante, muchos protocolos comprenden 14-28 semanas de tratamiento, con distintos fármacos y posologías según el grupo de riesgo del paciente. Este periodo de tratamiento se denomina a menudo **intensificación**, e incluye fases de tratamiento agresivo (**intensificación diferida**) y fases de tratamiento relativamente no tóxicas (**mantenimiento intermedio**). Durante estas fases se utiliza quimioterapia con varios fármacos, como la citarabina, el metotrexato, la asparaginasa y la vincristina, para erradicar la enfermedad residual.

Por último, los pacientes entran en la fase de **terapia de mantenimiento**, que dura 2-3 años según el protocolo aplicado. Los pacientes reciben mercaptopurina diaria y metotrexato oral semanal, por lo general con dosis intermitentes de vincristina y un corticoide.

Pocos pacientes con pronóstico especialmente malo, como aquellos con fracaso de la inducción o hipodiploidía extrema, pueden ser tratados con trasplante de médula ósea durante la primera remisión.

Los **adolescentes** y los **adultos jóvenes** con LLA tienen peor pronóstico que los menores de 15 años. Con frecuencia tienen factores pronósticos adversos y precisan terapia más intensiva. Los pacientes de este grupo de edad tienen mejor pronóstico si son tratados con protocolos infantiles en lugar de para adultos (fig. 522.5). Aunque la explicación de estos hallazgos puede ser multifactorial, es importante tratar a estos pacientes con protocolos infantiles y, si es posible, mejor en un centro oncológico infantil.

Algunos polimorfismos genéticos de enzimas importantes en el metabolismo de los fármacos pueden alterar la eficacia y la toxicidad de la quimioterapia. El **análisis farmacogenético** del gen de tiopurina S-metiltransferasa (TPMT), que codifica una de las enzimas que metabolizan la mercaptopurina, pueden identificar a los pacientes con *tipo natural* (actividad TPMT normal), *heterocigotos* (actividad TPMT ligeramente baja) u *homocigotos* (actividad TPMT baja o ausente). El descenso de actividad TPMT provoca una acumulación de un metabolito tóxico de la mercaptopurina y una mielosupresión grave que obligan a bajar la dosis de quimioterapia (v. cap. 73). En el futuro será posible ajustar el tratamiento a los perfiles de expresión génica de las células leucémicas. En concreto, las matrices de expresión génica inducidas por la exposición a un fármaco antineoplásico pueden predecir qué pacientes tienen LLA resistente a los fármacos.

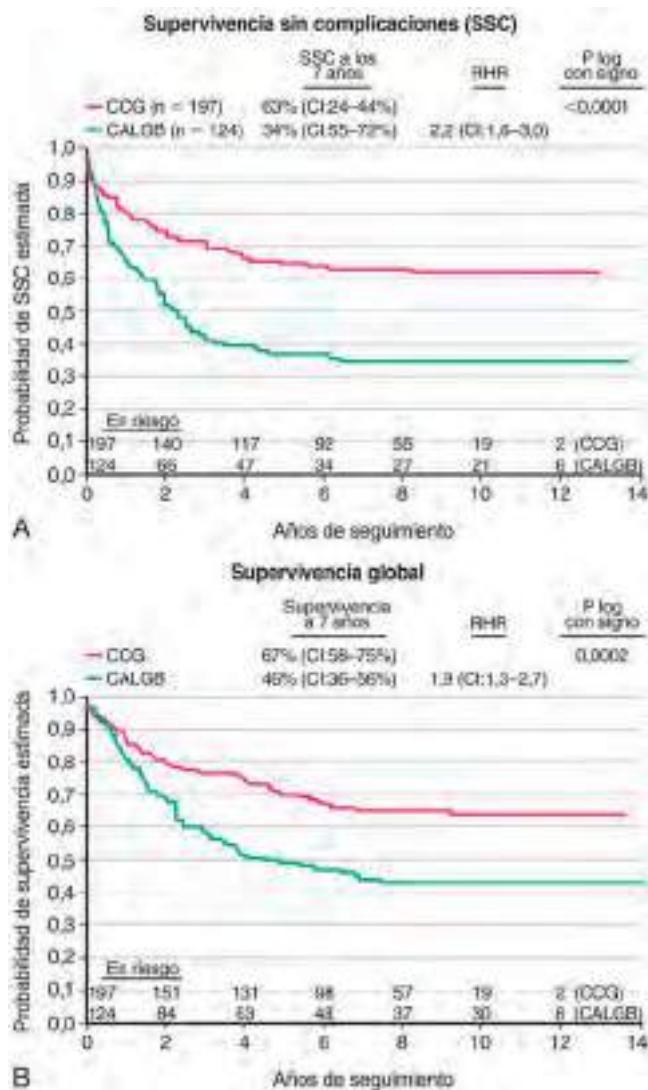


Fig. 522.5 Comparación de la supervivencia sin complicaciones entre pacientes del Cancer and Leukemia Group B (CALGB) (protocolo adulto, línea verde) y del Children's Cancer Group (CCG) (protocolo infantil, línea roja). (De Stock W, La M, Sanford B, et al: What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies, Blood 112:1646-1654, 2008.)

Tratamiento de la recidiva

El impedimento principal para un resultado satisfactorio es la recidiva de la enfermedad. El pronóstico sigue siendo malo en los pacientes que recaen, y los indicadores pronósticos más importantes son el tiempo desde el diagnóstico y la localización de la recidiva de la enfermedad. Además, otros factores, como el inmunofenotipo (LLA-T peor que LLA-B) y la edad en el momento del diagnóstico inicial, tienen importancia pronóstica.

La recidiva se localiza en la médula ósea en el 15-20% de los pacientes con LLA y tiene implicaciones graves, sobre todo si se produce durante o poco después de finalizar el tratamiento. La quimioterapia intensiva con antineoplásicos no utilizados con anterioridad en el paciente seguida de trasplante de células madre alogénico puede lograr supervivencias a largo plazo en algunos pacientes con recidiva en la médula ósea (v. cap. 161). La tecnología de células T de **receptores de antígenos químicos** (CAR) tendrá un papel cada vez más importante en el tratamiento de los pacientes que han experimentado una recaída de la LLA (v. cap. 521).

La incidencia de **recidiva** en el SNC ha bajado a menos del 5% desde que se inició el tratamiento profiláctico del SNC. La recidiva en el SNC puede descubrirse al hacer una PL rutinaria en un paciente asintomático. El paciente sintomático con recidiva en el SNC presenta por lo general signos y síntomas de hipertensión intracranal y a veces parálisis de pares craneales

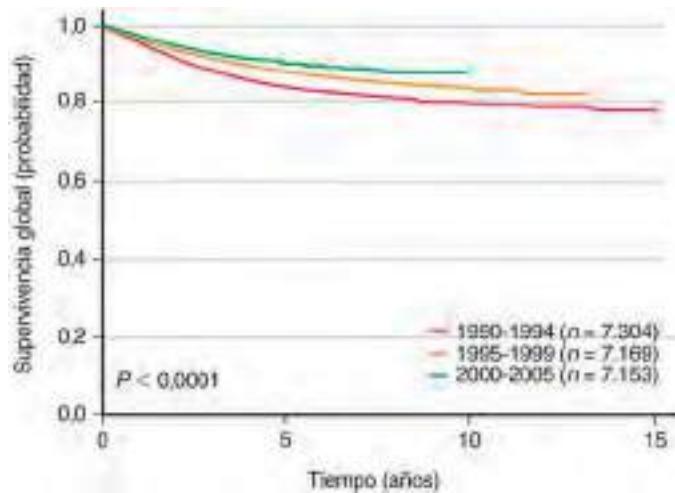


Fig. 522.6 Probabilidades de supervivencia global según el momento del tratamiento en pacientes con LLA participantes en los estudios del Children's Oncology Group entre 1990-1994, 1995-1999 y 2000-2005. (De Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al: Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the Children's Oncology Group, J Clin Oncol 30:1663-1669, 2012.)

aisladas. El diagnóstico se confirma por la presencia de células leucémicas en el LCR. El tratamiento comprende medicación intratecal y radioterapia craneal o craneoespinal. También debe utilizarse quimioterapia sistémica, porque estos pacientes tienen un riesgo alto de recidiva ulterior en la médula ósea. La mayoría de los pacientes con recidiva leucémica limitada al SNC evolucionan bien, sobre todo si la recidiva en el SNC aparece más de 18 meses después de iniciar la quimioterapia.

La **recidiva testicular** afecta a menos del 2% de los niños con LLA, habitualmente después de completar el tratamiento. Dicha recidiva produce una tumefacción indolora de uno o ambos testículos. El diagnóstico se confirma mediante biopsia del testículo afectado. Un porcentaje alto de los niños con recidiva testicular puede volver a tratarse con éxito y su tasa de supervivencia es alta.

La información más reciente sobre el tratamiento de la LLA infantil está disponible en PDQ (Physician Data Query) en la página web del NCI (<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/health-professional/>).

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Para que los protocolos de quimioterapia intensivos sean efectivos, es fundamental poner mucha atención a las necesidades de tratamiento médico de soporte de los pacientes. Los pacientes con una leucocitosis muy elevada son más propensos al **síndrome de lisis tumoral** al iniciar la terapia. La insuficiencia renal asociada a una concentración sérica muy alta de ácido úrico puede prevenirse o tratarse con allopurinol o urato oxidasa. La quimioterapia produce a menudo mielosupresión, que puede precisar transfusión de eritrocitos o de plaquetas y siempre hace necesario un grado elevado de sospecha y de tratamiento antibiótico empírico intensivo para la sepsis en niños febriles con neutropenia. Los pacientes deben recibir profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* durante la quimioterapia y varios meses después de finalizar el tratamiento.

El éxito de la terapia de la LLA es consecuencia directa del tratamiento intensivo y a menudo tóxico. Sin embargo, dicha terapia intensiva puede provocar alteraciones educativas, de desarrollo y psicosociales considerables en los niños con LLA, así como costes económicos importantes y preocupación a las familias. Puede haber efectos por toxicidad inmediata y a largo plazo. Para reducir las complicaciones y conseguir un resultado óptimo, es fundamental un equipo de profesionales de asistencia al cáncer con formación y experiencia para abordar la multitud de problemas que pueden surgir.

PRONÓSTICO

Los avances en el tratamiento y en la estratificación del riesgo han aumentado bastante las tasas de supervivencia. En la actualidad, la supervivencia global a los 5 años es aproximadamente del 90% (fig. 522.6). Sin embargo, los supervivientes tienen más probabilidad de sufrir enfermedades crónicas que sus hermanos, como trastornos osteoarticulares, cardíacos y neurológicos.

En general, el control a largo plazo después de una LLA debe realizarse en un centro sanitario en el que los niños y adolescentes puedan ser evaluados por diversos especialistas para afrontar los retos de estos pacientes especiales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

522.2 Leucemia mieloide aguda

Erika Friehling, David G. Tubergen, Archie Bleyer y A. Kim Ritchey

EPIDEMIOLOGÍA

La leucemia mieloide aguda (LMA) supone el 11% de los casos de leucemia infantil en Estados Unidos; se diagnostica a 370 niños cada año, aproximadamente. La frecuencia relativa de LMA aumenta en la adolescencia, de modo que supone el 36% de los casos de leucemia en los niños de 15-19 años. La **leucemia promielocítica aguda (LPA)** es un subtipo más frecuente en ciertas regiones del mundo, pero la incidencia de otros subtipos es por lo general uniforme. Se han identificado varias anomalías cromosómicas asociadas a la LMA, pero la mayoría de los pacientes no tienen factores genéticos o ambientales predisponentes (v. tabla 522.1). No obstante, se han identificado algunos factores de riesgo, como radiaciones ionizantes, fármacos antineoplásicos (p. ej.: alquilantes, epipodofilotoxinas), disolventes orgánicos, hemoglobinuria paroxística nocturna y algunos síndromes: síndrome de Down, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, síndrome de Kostmann, síndrome de Shwachman-Diamond, síndrome de Blackfan-Diamond, síndrome de Li-Fraumeni y neurofibromatosis tipo 1.

CLASIFICACIÓN CELULAR

El signo característico de la LMA es que más del 20% de las células de la médula ósea en muestras de punción-aspiración o de biopsia forman una población bastante homogénea de blastos, con propiedades parecidas a las que caracterizan los estadios iniciales de diferenciación de las series mieloide-monocito-megacariocito de las células sanguíneas. En la actualidad se emplea la citometría de flujo para identificar antígenos de superficie celular, así como técnicas cromosómicas y moleculares para aumentar la precisión diagnóstica y facilitar la elección del tratamiento. La OMS ha propuesto un sistema de clasificación nuevo que incorpora morfología, anomalías cromosómicas y mutaciones genéticas específicas. Este sistema aporta información biológica y pronóstica importante (tabla 522.3).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos de la LMA están relacionados con la sustitución de la médula ósea por células malignas y por la insuficiencia secundaria de la médula ósea. Los pacientes con LMA pueden presentar cualquier hallazgo, o todos, asociados a insuficiencia de la médula ósea en la LLA. Además, los pacientes con LMA presentan signos y síntomas infrecuentes en la LLA, como **nódulos subcutáneos** (sobre todo los lactantes), infiltración de la encía (sobre todo en los subtipos monocíticos), signos y hallazgos de laboratorio de **coagulopatía intravascular diseminada** (especialmente indicativos de LPA) y masas aisladas, denominadas

cloromas o **sarcomas granulocíticos**. Estas masas pueden aparecer en ausencia de afectación de la médula ósea y normalmente se asocian a la translocación t(8;21). También puede haber cloromas en la órbita y en el espacio epidural.

DIAGNÓSTICO

El análisis de las muestras de punción-aspiración o de biopsia de médula ósea de pacientes con LMA revela habitualmente las características de una médula ósea hipercelular formada por un patrón celular monofásico. La citometría de flujo y las tinciones especiales ayudan a identificar células que contienen mieloperoxidasa, lo que confirma tanto el origen mieloide de la leucemia como el diagnóstico. Algunas anomalías cromosómicas y marcadores genéticos moleculares son característicos de subtipos específicos de leucemia (tabla 522.4).

Tabla 522.3 Clasificación de la OMS de las neoplasias mieloídes agudas

Leucemia mieloide aguda con anomalías genéticas recurrentes
• LMA con t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1
• LMA con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11
• LPA con PML-RARA
• LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A
• LMA con t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214
• LMA con inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM
• LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1
• Entidad provisional: LMA con BCR-ABL1
• LMA con NPM1 mutado
• Entidad provisional: LMA con mutaciones bialélicas de CEBPA
• Entidad provisional: LMA con RUNX1 mutado
LMA con cambios relacionados con mielodisplasia
Neoplasias mieloídes relacionadas con tratamiento
Leucemia mieloide aguda, sin otras especificaciones
• LMA con diferenciación mínima
• LMA sin maduración
• LMA con maduración
• Leucemia mielomonocítica aguda
• Leucemia monoblastica/monocítica aguda
• Leucemia eritroide pura
• Leucemia megacarioblástica aguda
• Leucemia basófila aguda
• Panmielosis aguda con mielofibrosis
Sarcoma mieloíde
Proliferaciones mieloídes relacionadas con el síndrome de Down
• Mielopoyesis anómala transitoria
• Leucemia mieloide asociada al síndrome de Down
Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas

LMA, leucemia mieloide aguda; LPA, leucemia promielocítica aguda.

Adaptada de Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia, *Blood* 127:2391-2405, 2016.

Tabla 522.4 Implicaciones pronósticas de anomalías cromosómicas frecuentes en la leucemia mieloide aguda pediátrica

ANOMALÍA CROMOSÓMICA	ALTERACIÓN GENÉTICA	MORFOLOGÍA HABITUAL	PRONÓSTICO
t(8;21)	RUNX1-RUNX1T1	Mieloblastos con diferenciación	Favorable
inv(16)	CBFB-MYH11	Mieloblastos y eosinófilos anómalos con gránulos basófilos displásicos	Favorable
t(15;17)	PML-RARA	Promielocítica	Favorable
Anomalías 11q23	Reordenamientos KMT2A (MLL)	Monocítica	Desfavorable
Mutación FLT3	FLT3-ITD	Cualquiera	Desfavorable
del(7q), -7	Desconocida	Mieloblastos sin diferenciación	Desfavorable

Adaptada de Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*, ed 6, Philadelphia, 2003, Saunders, p. 1177.

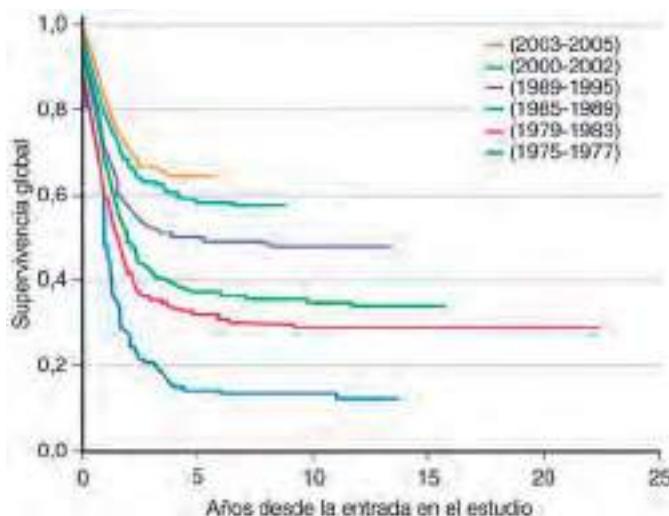


Fig. 522.7 Supervivencia global en la que se observan las mejoras crecientes durante los últimos 40 años en los estudios del Children's Oncology Group y ensayos heredados de leucemia mieloide aguda (LMA). (De Gamis AS, Alonso TA, Perentesis JP, Meschinchi S, en nombre del COG Acute Myeloid Leukemia Committee: Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute myeloid leukemia, Pediatr Blood Cancer 60:964-971, 2013.)

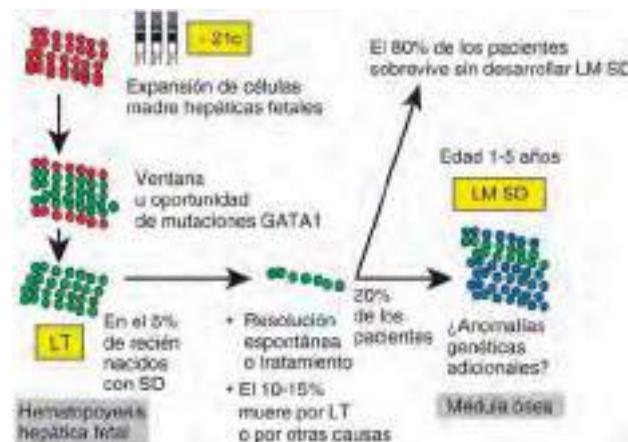


Fig. 522.8 Desarrollo escalonado de la leucemia mieloide en el síndrome de Down (LM SD) después de leucemia transitoria (LT). La LT surge de progenitores hepáticos fetales expandidos como consecuencia de la trisomía 21 constitucional, dando oportunidad a la aparición de mutaciones adquiridas en el factor de transcripción hematopoyético GATA1. En la mayoría de los casos, la LT desaparece de modo espontáneo, pero algunos niños necesitan tratamiento por síntomas graves relacionados con la LT. Alrededor del 25% de los niños con LT presentan más adelante LM SD, que precisa impactos adicionales. (De Zwaan MC, Reinhardt D, Hitzler J, Vyas P: Acute leukemias in children with Down syndrome, Pediatr Clin North Am 55:53-70, 2008.)

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

La quimioterapia múltiple intensiva consigue la remisión en el 85-90% de los pacientes, aproximadamente. La supervivencia ha aumentado mucho desde la década de 1970, cuando solo el 15% de los pacientes diagnosticados sobrevivía, frente a una tasa de supervivencia actual del 60-70% con el tratamiento actual (fig. 522.7). Existen varios regímenes de quimioterapia de inducción, que normalmente incluyen una antraciclina en combinación con altas dosis de citarabina. La terapia dirigida a marcadores genéticos puede ser efectiva (v. tabla 522.4). Hasta el 5% de los pacientes muere por infección o hemorragia antes de lograr la remisión. El tratamiento posterior a la remisión se elige a partir de una combinación de marcadores citogenéticos y moleculares de la leucemia, así como la respuesta a la quimioterapia de inducción (evaluación de la ERM). En pacientes seleccionados con características pronósticas favorables [t(8;21); t(15;17); inv(16)] y mejoría del resultado únicamente con quimioterapia, se recomienda un trasplante de células madre de un hermano idéntico solo después de una recidiva. Sin embargo, los pacientes con características pronósticas desfavorables (p. ej., monosomías 7 y 5, anomalías 5q – y 11q23) que tienen peor pronóstico con quimioterapia pueden beneficiarse del trasplante de células madre en la primera remisión. Con las mejoras en las medidas de soporte, ya no hay una diferencia sustancial en la mortalidad cuando se comparan los trasplantes de células madre de donantes familiares compatibles con los trasplantes de células madre compatibles sin parentesco para la LMA.

La LPA, caracterizada por una reordenación genética que afecta al receptor del ácido retinoico [t(15;17); PML-RARA], es muy sensible al **ácido retinoico todo trans (ATRA, tretinoína)** combinado con antraciclinas y citarabina. La efectividad de este tratamiento hace innecesario el trasplante de médula ósea en la primera remisión en pacientes con esta enfermedad. El trióxido de arsénico es un tratamiento no citotóxico efectivo de la LPA. Los datos de estudios en adultos muestran resultados alentadores con la combinación ATRA/arsénico sin fármacos citotóxicos como terapia inicial de la LPA y justifican la realización de un estudio nuevo con esta combinación.

Los pacientes con LMA necesitan más tratamiento de soporte porque la terapia intensiva que reciben produce depresión prolongada de la médula ósea con una incidencia alta de infecciones graves, en especial sepsis por *Streptococcus viridans* e infección fungica. Estos pacientes pueden precisar hospitalización prolongada, filgrastim (factor estimulante de colonias de granulocitos) y antibióticos profilácticos.

La información más reciente sobre el tratamiento de la LMA está disponible en PDQ (Physician Data Query) en la página web del NCI (<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childAML/healthprofessional/>).

522.3 Síndrome de Down y leucemia aguda y síndrome mieloproliferativo transitorio

David G. Tubergen, Archie Bleyer, Erika Friehling y A. Kim Ritchey

La leucemia aguda es 15-20 veces más frecuente en niños con síndrome de Down que en la población general (v. caps. 98.2 y 519). La relación LLA/LMA en pacientes con síndrome de Down es la misma que en la población general. La excepción se produce en los primeros 3 años de vida, cuando es más frecuente la LMA. En niños con síndrome de Down que presentan LLA, el resultado previsible del tratamiento es ligeramente peor que en otros niños, una diferencia que puede explicarse en parte por la ausencia de características pronósticas favorables, como *EVT6-RUNX1* y trisomías, así como anomalías genéticas asociadas a peor pronóstico, como *IKZF1*. Los pacientes con síndrome de Down son muy sensibles al metotrexato y a otros antimetabolitos, lo que conlleva una toxicidad importante si se administran en dosis normales. Sin embargo, en el caso de la LMA, los pacientes con síndrome de Down tienen resultados mucho mejores que los niños sin este síndrome, con una tasa de supervivencia a largo plazo mayor del 80%. Después de la terapia de inducción, estos pacientes reciben terapia menos intensiva para reducir la toxicidad mientras mantienen excelentes tasas de curación.

Alrededor del 10% de los recién nacidos con síndrome de Down presenta una leucemia transitoria o un **trastorno mieloproliferativo** caracterizado por leucocitosis, blastos en sangre periférica y anemia, trombopenia y hepatosplenomegalia asociados. Estas alteraciones desaparecen habitualmente durante los primeros 3 meses de vida. Aunque estos recién nacidos pueden precisar soporte transfusional transitorio, no necesitan quimioterapia a menos que tengan signos de complicaciones potencialmente mortales. Sin embargo, los pacientes con síndrome de Down y este trastorno mieloproliferativo transitorio precisan un seguimiento exhaustivo, porque el 20-30% presenta una leucemia clásica (a menudo **leucemia megacariocítica aguda**) hacia los 3 años de vida (media de inicio, 16 meses). Las mutaciones *GATA1* (un factor de transcripción que regula la megacariopoyesis) están presentes en los blastos de pacientes con síndrome de Down que tienen una enfermedad mieloproliferativa transitoria y también en los que tienen leucemia (fig. 522.8).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

522.4 Leucemia mieloide crónica

David G. Tubergen, Archie Bleyer, Erika Friebling
y A. Kim Ritchey

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un trastorno clonal del tejido hematopoyético que supone el 2-3% de todos los casos de leucemia infantil. Aproximadamente, el 99% de los pacientes presenta una translocación específica, t(9;22)(q34;q11), denominada **cromosoma Filadelfia**, que da lugar a una proteína de fusión *BCR-ABL*.

Los síntomas iniciales de la LMC son inespecíficos y pueden consistir en fiebre, cansancio, pérdida de peso y anorexia. También puede haber esplenomegalia con dolor en el hipocondrio izquierdo. El diagnóstico se sospecha ante una leucocitosis con células mieloideas en todos los estadios de diferenciación en sangre periférica y médula ósea. Se confirma con análisis citogenéticos y moleculares que demuestran la presencia del cromosoma Filadelfia característico y de la reordenación del gen *BCR-ABL*. Esta translocación, aunque característica de la LMC, está presente también en un porcentaje pequeño de pacientes con LLA.

La enfermedad se caracteriza por una **fase crónica** inicial en la que el clon maligno genera aumento del número de leucocitos con predominio de formas maduras pero con un número elevado de granulocitos inmaduros. Además de leucocitosis, los hemogramas pueden revelar anemia y trombocitosis. Por lo general, la fase crónica termina 3-4 años después del inicio, cuando la LMC evoluciona a la **fase acelerada** o de «crisis blástica». En ese momento, los recuentos sanguíneos aumentan mucho y el cuadro clínico es indistinguible de una leucemia aguda. Puede haber otras manifestaciones, como síntomas neurológicos por hiperleucocitosis, que aumenta la viscosidad de la sangre y disminuye la perfusión del SNC.

El **imatinib**, un fármaco diseñado específicamente para inhibir la tirosina cinasa *BCR-ABL*, se ha usado en adultos y en niños, y se ha observado que consigue respuestas citogenéticas notables en más del 70% de los pacientes (v. tabla 522.1). La experiencia en niños indica que puede usarse de manera segura con resultados parecidos a los observados en adultos. Los inhibidores de la tirosina cinasa de segunda generación, como el **dasatinib** y **nilotinib**, han mejorado las tasas de remisión en adultos y ahora están incluidos en el tratamiento de primera línea en dichos pacientes. Hasta que se produce la respuesta al inhibidor de la tirosina cinasa es posible controlar los signos y síntomas de la LMC durante la fase crónica con hidroxiurea, que devuelve gradualmente a la normalidad la cifra de leucocitosis. *El tratamiento con un inhibidor de la tirosina cinasa es el estándar actual para la LMC pediátrica.* Si bien no se considera curativo en este momento, se pueden observar respuestas prolongadas, y los estudios en adultos han demostrado que, en casos concretos, el tratamiento con el inhibidor de la tirosina cinasa se puede detener. Se debate el papel del trasplante de células madre de donantes familiares compatibles con HLA potencialmente curativo en el tratamiento de la LMC pediátrica.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

espontánea. Sin embargo, para la mayoría de los pacientes con LMMJ, el trasplante de células madre ofrece la mejor oportunidad de curación, pero los resultados siguen siendo deficientes.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

522.6 Leucemia del lactante

David G. Tubergen, Archie Bleyer, Erika Friebling
y A. Kim Ritchey

Alrededor del 2% de los casos de leucemia durante la infancia se producen antes de alcanzar el año de edad. A diferencia de la situación de niños de más edad, la proporción LLA/LMA en lactantes es 2:1. Se han apreciado clones leucémicos en sangre del cordón al nacer antes de que se produzcan síntomas, y en un caso se observó el mismo clon en células maternas (transmisión maternofetal). Las translocaciones cromosómicas pueden darse también en la etapa intrauterina durante la hematopoyesis fetal, dando lugar a la formación de un clon maligno.

La LLA del lactante tiene varias características biológicas específicas y un pronóstico especialmente desfavorable. Más del 80% de los pacientes tiene reordenamientos del gen *KMT2A (MLL)*, presentes en el lugar de la translocación de banda 11q23, la mayoría de ellas t(4;11). Este subgrupo de pacientes es responsable en gran medida de la tasa de recidiva muy alta. Estos pacientes presentan con frecuencia hiperleucocitosis e infiltración tisular extensa que produce visceromegalia, con afectación del SNC. Los nódulos subcutáneos, denominados **leucemia cutis**, y la taquipnea causada por infiltración pulmonar de células leucémicas, son más frecuentes en los lactantes que en los niños de más edad. La morfología de la célula leucémica es generalmente de linfoblastos irregulares grandes, con un fenotipo negativo para el marcador CD10 (antígeno LLA común) (pro-B), a diferencia de la mayoría de los niños de más edad con LLA-B, que son CD10⁺.

Están investigándose protocolos de quimioterapia muy intensivos con trasplante de células madre en lactantes con reordenamientos del gen *KMT2A (MLL)*, pero ninguno ha sido efectivo. Los lactantes con leucemia sin reordenamiento 11q23 tienen un pronóstico parecido al de los niños de más edad con LLA.

Los lactantes con LMA presentan a menudo afectación del SNC o cutánea y tienen un subtipo denominado **leucemia mielomonocítica aguda**. El tratamiento puede ser el mismo que el de los niños de más edad con LMA, con resultado similar. Es necesario un tratamiento complementario exhaustivo debido a la corta edad y al tratamiento agresivo necesario en estos pacientes.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

522.5 Leucemia mielomonocítica juvenil

David G. Tubergen, Archie Bleyer, Erika Friebling
y A. Kim Ritchey

La leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ), antes **leucemia mieloide crónica juvenil**, es una proliferación clonal de células madre hematopoyéticas que generalmente afecta a niños menores de 2 años. La LMMJ es infrecuente (menos del 1% de todos los casos de leucemia infantil). Los pacientes con esta enfermedad no tienen el cromosoma Filadelfia característico de la LMC. Los pacientes con LMMJ presentan exantemas, adenopatías, esplenomegalia y manifestaciones hemorrágicas. El análisis de sangre periférica muestra a menudo leucocitosis con aumento del número de monocitos, trombopenia y anemia con presencia de eritroblastos. La médula ósea tiene un patrón mielodisplásico, en el que los blastos suponen menos del 20% de las células. La mayoría de los pacientes con LMMJ tienen mutaciones que activan la vía del oncogén *RAS*, como *NRAS*, *NF1* y *PTPN11*. Los pacientes con **neurofibromatosis tipo 1** y **síndrome de Noonan** tienen mayor tendencia a padecer este tipo de leucemia porque presentan mutaciones de línea germinal implicadas en la señalización *RAS*. La LMMJ en el contexto del síndrome de Noonan es única, ya que la mayoría de los pacientes tienen una resolución

Capítulo 523

Linfoma

Jessica Hochberg, Stanton C. Goldman
y Mitchell S. Cairo

El linfoma es el tercer cáncer más frecuente en los niños estadounidenses (de hasta 14 años), con una incidencia anual de 15 casos por millón de niños. Es el cáncer más frecuente en adolescentes y supone más del 25% de los casos nuevos de cáncer en personas de 15-19 años. Las dos categorías principales de linfoma, el linfoma de Hodgkin (LH) y el linfoma no Hodgkin (LNH), tienen diferentes manifestaciones clínicas y tratamientos.¹

¹Las opiniones expresadas son el resultado de un trabajo independiente y no representan necesariamente las opiniones o los hallazgos de la Food and Drug Administration ni de Estados Unidos.

523.1 Linfoma de Hodgkin

Stanton C. Goldman, Jessica Hochberg y Mitchell S. Cairo

El linfoma de Hodgkin (LH) es un proceso maligno que afecta al sistema linforreticular y representa el 6% de los cánceres en la infancia. En Estados Unidos, el LH supone cerca del 5% de los cánceres en niños de hasta 14 años y cerca del 15% de los cánceres en adolescentes (15-19 años), lo que supone que sea el cáncer más frecuente en este grupo de edad.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia mundial del LH es de aproximadamente 2-4 casos nuevos por 100.000 habitantes al año. Tiene una distribución por edad bimodal, con picos máximos a los 15-35 años y después de los 50 años. El LH es el cáncer más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes, y el tercero en frecuencia en menores de 15 años. En los países en vías de desarrollo, el primer pico de incidencia se produce antes de la adolescencia. Se observa predominio masculino en los niños pequeños, pero disminuye con la edad. Pueden estar implicados algunos microorganismos, como el virus del herpes humano 6, el citomegalovirus y el **virus de Epstein-Barr (VEB)**. La implicación del VEB está avalada por estudios serológicos prospectivos. La infección por el VEB multiplica por cuatro el riesgo de sufrir LH, y puede preceder en algunos años al diagnóstico. Se han detectado antígenos del VEB en tejidos con LH, sobre todo proteínas latentes de membrana (LMP) 1 y 2 tipo II. Algunos estudios han sugerido que las copias elevadas del VEB por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) corresponden a un peor pronóstico. Los antígenos del VEB de la LMP 1 y 2 han sido usados como blancos para la terapia de linfocitos T citotóxicos en pacientes con LH recidivante/refractario.

PATOGENIA

La **célula de Reed-Sternberg (RS)**, característica patognomónica del LH, es una célula grande (15-45 μm de diámetro) con núcleo múltiple o polilobulado. Este tipo de célula se considera la pieza clave del LH, aunque se han observado células parecidas en la mononucleosis infecciosa, el linfoma no Hodgkin y otras enfermedades. La célula RS es de origen clonal y procede de los linfocitos B del centro germinal, pero generalmente ha perdido la mayor parte de la expresión y de la función del linfocito B. No hay una anomalía genética única que cause la transformación maligna de la célula RS; más bien se ha informado de una combinación de mutaciones

somáticas, inestabilidad cromosómica y reordenamientos cromosómicos complejos sin un patrón concreto de frecuencia. Esto conduce generalmente a defectos en la regulación celular, como activación constitutiva de la vía del factor nuclear (NF)- κ B o regulación anómala de la familia de proteínas Bcl-2. El LH se caracteriza por un número variable de células RS rodeadas de infiltrado inflamatorio de linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y eosinófilos en diferentes proporciones, según el subtipo histológico de LH. La interacción entre la célula RS y estas células del trasfondo inflamatorio con su liberación de citocina asociada es importante para el desarrollo y la progresión del LH. La infiltración reactiva de eosinófilos y macrófagos CD68⁺ y el aumento de la concentración de citocinas, como la interleucina (IL)-1 e IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF), están asociados a un pronóstico desfavorable. Otros factores asociados con un peor pronóstico son un estadio avanzado, presencia de síntomas «B», peor respuesta al tratamiento y respuesta más lenta al tratamiento. Además, la presencia de linfocitos T CD8⁺ alrededor de las células RS hace sospechar un papel importante del linfocito T a la hora de potenciar la supervivencia de la célula maligna, quizás mediante ligandos CD30 y CD40 presentes en las células RS, así como en las vías de inhibición de los puntos de control inmunológicos. Otras características que distinguen los subtipos histológicos son distintos grados de fibrosis y la presencia de bandas de colágeno, necrosis o células reticulares malignas (fig. 523.1). La distribución de los subtipos varía con la edad.

La **Clasificación Revisada de las Neoplasias Linfoides de la Organización Mundial de la Salud** contiene dos modificaciones del sistema previo de Rye. El LH se origina en el tejido linfoidal y se propaga a zonas adyacentes del ganglio linfático de manera relativamente ordenada (tabla 523.1). También existe diseminación hematogena, con afectación del hígado, el bazo, el hueso, la médula ósea o el cerebro, y habitualmente se asocia a síntomas sistémicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes presentan generalmente adenopatía cervical o supraclavicular indolora, firme y elástica, así como cierto grado de afectación mediastínica. Pueden presentar hepatosplenomegalia detectable clínicamente. Según la extensión y la localización de la enfermedad ganglionar y extraganglionar, los pacientes pueden tener síntomas y signos de obstrucción de las vías respiratorias (disnea, hipoxia, tos), derrame pleural o pericárdico, disfunción hepatocelular o infiltración de la médula ósea (anemia, neutropenia o trombocitopenia). Los síntomas sistémicos, clasificados como **síntomas B**, e importantes para la estadificación, son fiebre de origen indeterminado de

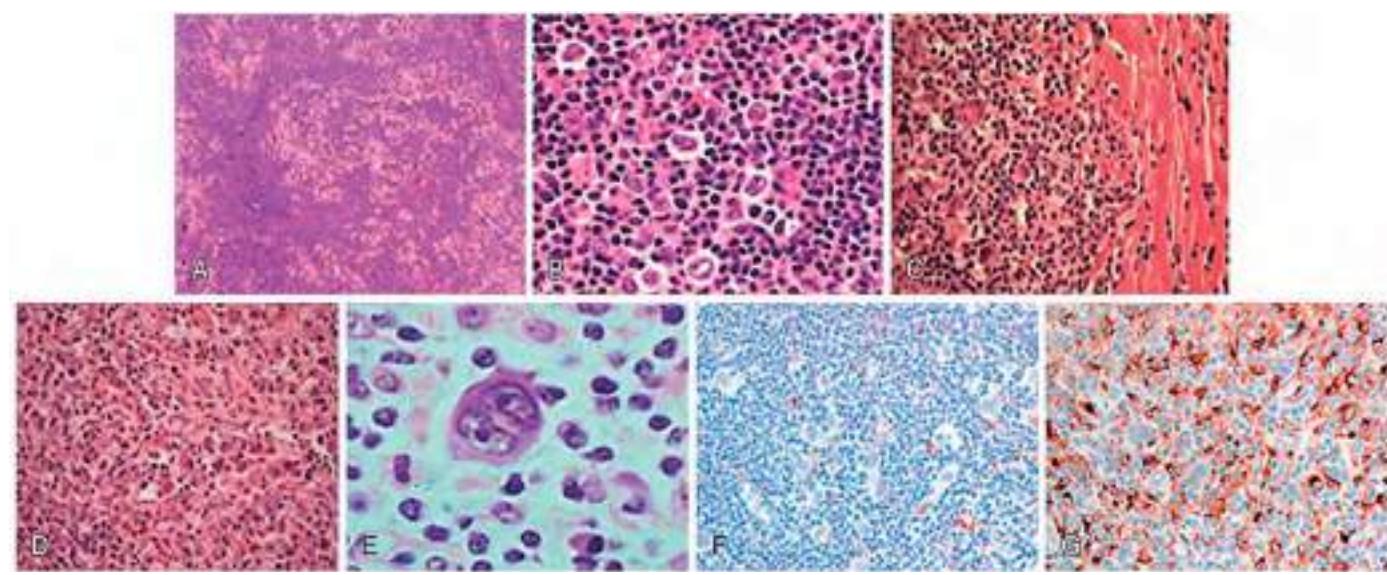


Fig. 523.1 Subtipos histológicos de linfoma de Hodgkin. **A**, Tinción con hematoxilina y eosina (H-E) de linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular (LHPLN) en la que se observa una proliferación nodular con aspecto apolillado. **B**, Imagen de gran aumento en la que se observan células neoplásicas L y H presentes en el LHPLN. **C**, Linfoma de Hodgkin típico, subtipo esclerosis nodular. Se ven células de Reed-Sternberg mononucleares y binucleadas grandes mezcladas en el trasfondo celular inflamatorio. **D**, Linfoma de Hodgkin clásico, subtipo celularidad mixta, con un número elevado de células de Reed-Sternberg sobre un trasfondo inflamatorio mixto sin cambios escleróticos. **E**, Imagen con gran aumento de una célula de Reed-Sternberg típica en la que se ven células binucleadas con núcleolos eosinófilos prominentes y citoplasma relativamente abundante. **F**, Pocos macrófagos CD68⁺ en un paciente con tratamiento efectivo. **G**, Muchos macrófagos CD68⁺ en un paciente con fracaso del tratamiento.

Tabla 523.1

Nueva Clasificación Europea-Americana de Neoplasias Linfoideas para el linfoma de Hodgkin revisada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Predominio linfocítico nodular
Linfoma de Hodgkin clásico
Rico en linfocitos
Celularidad mixta
Esclerosis nodular
Deplección de linfocitos

De Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al: The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, noviembre de 1997, *Histopathology* 36:69-87, 2000.

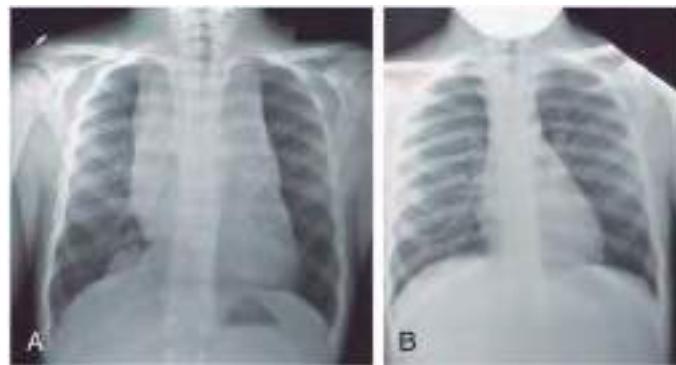


Fig. 523.2 A, Masa mediastínica anterior en un paciente con enfermedad de Hodgkin antes del tratamiento. B, Despues de 2 meses de quimioterapia, la masa mediastínica ha desaparecido.

más de 38 °C, pérdida de peso de más del 10% del peso corporal total en 6 meses y sudoración nocturna profusa. Otros síntomas menos frecuentes sin implicación pronóstica son prurito, letargia, anorexia o dolor. Los pacientes también presentan deficiencias en el sistema inmunitario que persisten a menudo durante el tratamiento y después de este.

DIAGNÓSTICO

En todo paciente con adenopatía persistente de causa desconocida sin relación con un proceso inflamatorio o infeccioso subyacente evidente, debe realizarse una radiografía de tórax para identificar la presencia de una masa mediastínica grande antes de la biopsia del ganglio linfático (tabla 523.2). Es preferible una biopsia escisional formal a una biopsia con aguja, para asegurarse de que se obtiene tejido adecuado, tanto para microscopía óptica como para estudios inmunohistoquímicos y moleculares apropiados. Una vez establecido el diagnóstico de LH, debe determinarse la extensión de la enfermedad (estadio) para elegir el tratamiento apropiado (tabla 523.2). La evaluación comprende anamnesis, exploración física y estudios de imagen, como radiografía de tórax, TC cervical, torácica, abdominal y pélvica, y tomografía por emisión de positrones (PET) (fig. 523.3). Los estudios de laboratorio han de incluir un hemograma completo para identificar anomalías que pueden indicar afectación de la médula ósea, velocidad de sedimentación globular (VSG) y ferritina sérica, que tiene cierta implicación pronóstica y, si está alterada en el momento del diagnóstico, sirve como referencia para evaluar los efectos del tratamiento. La radiografía de tórax es muy importante para medir el tamaño de la masa mediastínica en relación con el diámetro torácico máximo (v. fig. 523.2). Esto determina la enfermedad «aparente» y tiene importancia pronóstica. La TC torácica define con más claridad la extensión de una masa mediastínica si está presente e identifica afectación de ganglios linfáticos hiliares y del parénquima pulmonar, que puede pasar desapercibida en las radiografías de tórax. Debe realizarse punción-aspiración y biopsia de médula ósea para descartar una enfermedad avanzada. En pacientes con dolor óseo y/o fosfatasa alcalina alta se realiza gammagrafía ósea. La PET con fluorodesoxiglucosa (FDG) tiene ventajas sobre la tradicional gammagrafía con galio porque se realiza en un solo día y tiene más resolución, mejor dosimetría, menos actividad intestinal y permite cuantificar la enfermedad. La PET es esencial como prueba de imagen pronóstica en el LH, y permite disminuir el tratamiento

Tabla 523.2

Clasificación de Lugano del linfoma de Hodgkin*

ESTADIO	AFFECTACIÓN	ESTADO EXTRAGANGLIONAR
I	Un ganglio o grupo de ganglios adyacentes	Lesiones extraganglionares únicas sin compromiso ganglionar
II	Dos o más grupos ganglionares del mismo lado diafragmático	Etapa I o II por extensión nodal con afectación extranodal contigua limitada
II bulky	Como el II pero con enfermedad voluminosa (<i>bulky</i>)	No aplicable
III	Ganglios a ambos lados diafragmáticos; ganglios supradiafragmáticos con afectación esplénica	No aplicable
IV	Extranodular sin continuidad	No aplicable

*La ausencia o la presencia de fiebre de más de 38 °C durante 3 días consecutivos, sudoración nocturna profusa o pérdida de peso de más del 10% sin causa aparente en los 6 meses previos al ingreso se indica con el sufijo A o B, respectivamente.

De Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al: Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification, *J Clin Oncol* 32(27):3059-3067, 2014.

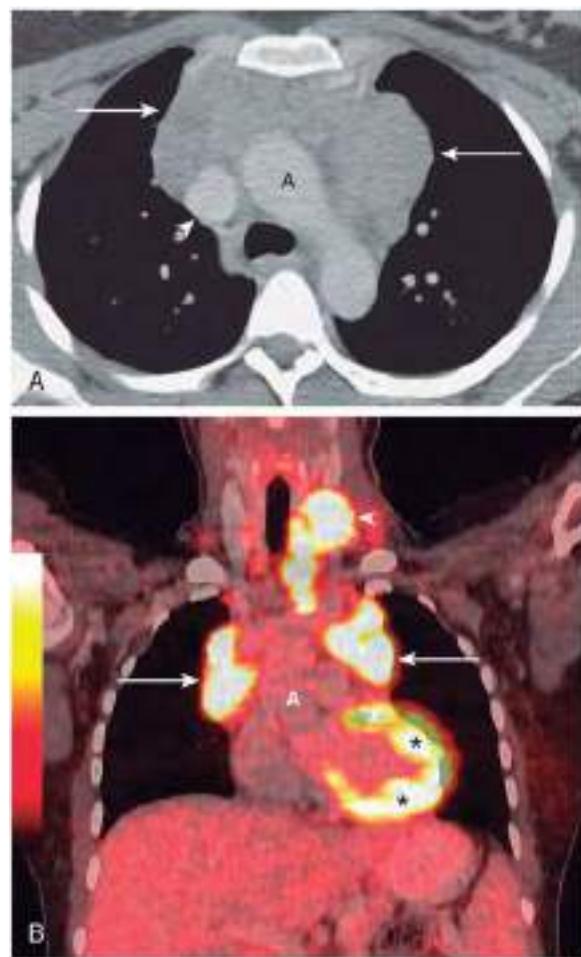


Fig. 523.3 Linfoma de Hodgkin en una mujer joven. A, La TC muestra una masa mediastínica anterior homogénea (flechas). La punta de la flecha apunta a la vena cava superior. A, aorta ascendente. B, PET/TC en el plano coronal. La masa muestra una marcada actividad FDG (flechas). Obsérvese la masa asociada del cuello izquierdo (punta de flecha). La actividad del ventrículo izquierdo (asteriscos) es normal. (De Haaga JR, Boll DT, et al, editors: CT and MRI of the whole body, vol 1, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig. 38-89, p 1065.)

cuando se prevé un pronóstico favorable e identificar a quien está en riesgo de recaída.

El sistema de estadificación usado en la actualidad para el LH fue adoptado inicialmente en la **Ann Arbor Conference** en 1971 y fue reevaluado en 1989. La **clasificación de Lugano** fue desarrollada en 2014 e incorpora criterios estandarizados de estadificación y respuesta para los linfomas con FDG-PET-ávidos (v. [tabla 523.2](#)). El LH puede subclasicarse en categorías A o B: A se usa para los pacientes asintomáticos y B para los pacientes con algún síntoma B. La enfermedad extralinfática por extensión directa de una región ganglionar linfática afectada se denomina categoría E. La **respuesta completa** en el LH se define como la desaparición total de la enfermedad en la exploración clínica y en los estudios de imagen o, al menos, una disminución del 70-80% de la enfermedad y un cambio de positividad inicial a la negatividad en la PET, reflejando fibrosis residual, la cual es común.

TRATAMIENTO

El uso de varios fármacos implica diferentes mecanismos de acción sin efectos secundarios superpuestos, de modo que pueden administrarse al paciente a dosis completa. La quimioterapia y la radioterapia son efectivas en el LH. El tratamiento del LH en los niños está **adaptado al riesgo** e implica el uso de quimioterapia combinada con o sin radioterapia a dosis baja del campo afectado basada en la respuesta. El tratamiento depende mucho del estadio de la enfermedad, la presencia o ausencia de síntomas B y la presencia de *enfermedad ganglionar voluminosa*. La aparición de quimioterapia combinada múltiple e inmunoterapia efectiva fue un hito importante en el tratamiento del LH que consiguió una tasa de respuesta completa del 70-80% y una de curación del 40-50% en pacientes con enfermedad en estadio avanzado. La intención de disminuir los efectos secundarios y la morbilidad ha promovido medidas para reducir la intensidad de la quimioterapia, así como la dosis y el volumen de radioterapia. Las combinaciones de quimioterapia han reducido el riesgo de segundos tumores; además, la radioterapia moderna utiliza menos cantidad de radiación global aparte de un campo más reducido, limitado al campo afectado o incluso al ganglio afectado. Varios estudios en marcha del **Children's Oncology Group** están investigando si es posible evitar la radioterapia en pacientes con una respuesta inicial rápida muy buena a la quimioterapia de inducción previa a la radioterapia.

Los antineoplásicos utilizados en niños y adolescentes con LH son: ciclofosfamida, procarbazina, vincristina o vinblastina, prednisona o dexametasona, doxorrubicina, bleomicina, dacarbazine, etopósido, metotrexato y arabinósido de citosina. Los protocolos de quimioterapia combinada en uso están basados en **COPP** (ciclofosfamida, vincristina [Oncovin], procarbazina y prednisona) o **ABVD** (doxorrubicina [Adriamicina], bleomicina, vinblastina y dacarbazine), con adición de prednisona, ciclofosfamida y etopósido (**ABVE-PC** y **BEACOPP**) o **BAVD** (brentuximab vedotina, doxorrubicina [Adriamicina], vincristina y dacarbazine) en distintas combinaciones para grupos de riesgo intermedio y alto ([tabla 523.3](#)). Los **protocolos adaptados al riesgo** están basados en criterios de estadificación y en la rapidez de respuesta a la quimioterapia inicial. El objetivo es disminuir las dosis totales de fármacos y la duración del tratamiento, y evitar la radioterapia si es posible.

En la actualidad están investigándose fármacos como los que interrumpen la vía del NF-κB o los anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos contra las células tumorales RS y contra las células reactivas benignas circundantes. Varios estudios clínicos en marcha han obtenido resultados alentadores con un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (**rituximab**), sobre todo en el LH con predominio linfocítico para el que los estudios sobre recidiva de la enfermedad han logrado una tasa de respuesta global del 94%. Además, están usándose anticuerpos anti-CD30 dirigidos contra las propias células RS que expresan abundante CD30. El **brentuximab vedotina** es un conjugado anticuerpo-fármaco aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para tratar el LH. Combina el anticuerpo anti-CD30 híbrido brentuximab con el antimitótico auristatina E monometilo. Este conjugado tiene una eficacia notable como tratamiento único en el LH resistente al tratamiento primario, y está evaluándose en la actualidad como terapia de primera línea combinada con quimioterapia en pacientes con enfermedad primaria. Tanto el brentuximab como el rituximab se han asociado con poliquimioterapia, ya sea solos o juntos, en pacientes recién diagnosticados, lo que permite la eliminación de los agentes tóxicos alquilantes, los inhibidores de la topoisomerasa, la bleomicina y la radiación en estos pacientes. También pueden obtenerse **linfocitos T citotóxicos (LTC) específicos del VEB** a partir de donantes homólogos para pacientes con LH avanzado ([fig. 523.4](#)). Los resultados en estudios clínicos son alentadores, con más actividad antivírica y estabilización de

Tabla 523.3

Protocolos de quimioterapia en niños, adolescentes y adultos jóvenes con linfoma de Hodgkin

PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA	FÁRMACOS
ABVD	Doxorrubicina (Adriamicina), bleomicina, vinblastina, dacarbazine
ABVD-Rituxan	Doxorrubicina (Adriamicina), bleomicina, vinblastina, dacarbazine, rituximab
ABVD	Doxorrubicina (Adriamicina), brentuximab, vinblastina, dacarbazine
ABVE (DBVE)	Doxorrubicina (Adriamicina), bleomicina, vincristina, etopósido
VAMP	Vincristina, doxorrubicina (Adriamicina), metotrexato, prednisona
OPPA ± COPP (mujeres)	Vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazina, doxorrubicina (Adriamicina), ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazina
OEPA ± COPP (hombres)	Vincristina (Oncovin), etopósido, procarbazina, doxorrubicina (Adriamicina), ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazina
COPP/ABV	Ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazina, doxorrubicina (Adriamicina), bleomicina, vinblastina
BEACOPP (estadio avanzado)	Bleomicina, etopósido, doxorrubicina (Adriamicina), ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazina
COOP	Ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazina
CHOP	Ciclofosfamida, doxorrubicina (Adriamicina), vincristina (Oncovin), prednisona
ABVE-PC (DBVE-PC)	Doxorrubicina (Adriamicina), bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona, ciclofosfamida
ICE ± (brentuximab)	Ifosfamida, carboplatino, etopósido ± brentuximab
Ifos/Vino ± (brentuximab)	Ifosfamida, vinorelbina ± brentuximab

la enfermedad. Se han obtenido LTC-VEB y están investigándose en la actualidad. Estos LTC-VEB reforzados están diseñados para ser LMP 1 y 2 específicas y pueden generarse en donantes de segundo orden (en el caso de receptores de trasplante de médula ósea), o incluso de tercer orden para pacientes con enfermedad resistente al tratamiento. Estos métodos son una vía nueva interesante de inmunoterapia tumoral celular adoptiva, pero queda por determinar si los LTC son capaces de producir una citotoxicidad que supere las señales inhibidoras.

RECIDIVA

La mayoría de las recidivas se producen en los 3 años siguientes al diagnóstico, pero pueden aparecer hasta 10 años después. No es posible predecir con precisión la recidiva de esta enfermedad. Las características de mal pronóstico son: tumor voluminoso, estadio en el momento del diagnóstico, enfermedad extralinfática y presencia de síntomas B. Los pacientes que consiguen una respuesta químicosensible inicial pero tienen una recidiva o progresan antes de 12 meses desde del diagnóstico, son candidatos a quimioterapia mielosupresora y autotrasplante de células madre con o sin radioterapia. Los estudios retrospectivos muestran un descenso considerable de la recidiva en pacientes con LH después de alotrasplante o autotrasplante de células madre (18% frente al 41%). Aunque en estudios previos no mejoró la supervivencia global debido a una elevada mortalidad relacionada con el trasplante, los

protocolos de acondicionamiento de intensidad baja o sin mielosupresión disminuyen la morbilidad relacionada con el protocolo y la mortalidad asociada al alotrasplante de células madre mielosupresor, y mantienen un efecto intenso de injerto contra LH. Para los casos más resistentes difíciles de tratar, están evaluándose agentes radioinmunoterápicos, como el Zevalin y el Bexxar, a menudo combinados con distintos tipos de trasplante de células madre. Ambos son anticuerpos monoclonales anti-CD20 a los que se une directamente un radioisótopo. Los estudios clínicos muestran que los dos son más efectivos que el rituximab en pacientes con LNH, y existe cierto interés por estudiar su uso en la subpoblación CD20 de pacientes con LH. Los tumores pueden evadir el sistema inmunológico del huésped explotando las vías de los puntos de control inmunológico, como las vías de la proteína 4 asociada a LTC y la vía de la **muerte programada 1 (PD-1)**. La PD-1 es un receptor coestimulador negativo con una mayor expresión reportada en las células T. La PD-1 es crucial para la supresión de la activación de las células T, con la unión de PD-L1 que lleva al «agotamiento de las células T». El bloqueo de esta interacción hace que los linfocitos T previamente alérgicos respondan al antígeno. Las pruebas han demostrado que las respuestas inmunitarias antitumorales pueden mejorarse bloqueando los inhibidores de los puntos de control inmunitarios en el microambiente del tumor. Los ensayos de fase I del **nivolumab** y el **pembrolizumab**, que bloquean la PD-1, han demostrado ser muy prometedores en pacientes refractarios. Los ensayos clínicos de fase II sugieren que la combinación de inmunoterapia como el rituximab o el brentuximab con el bloqueo de los puntos de control de la PD-1 será altamente efectiva contra los linfomas recidivantes y bien

tolerada, sin eventos adversos relacionados con el tratamiento. Con el éxito visto en los pacientes en recaída o refractarios, el bloqueo de la PD-1, solo o en combinación, probablemente también desempeñará un papel en la terapia de primera línea, y los estudios están actualmente en desarrollo.

PRONÓSTICO

Gracias a los protocolos terapéuticos actuales, los pacientes con factores pronósticos favorables y enfermedad en estadio inicial tienen una supervivencia libre de eventos (SLE) del 85-90% y una supervivencia global (SG) a los 5 años de más de un 95%. Los pacientes con enfermedad en estadio avanzado tienen ligeramente menos SLE (80-85%) y SG (90%), respectivamente, aunque la SG se ha acercado al 100% con quimioterapia a dosis intensa (tabla 523.4). El pronóstico después de la recidiva depende del tiempo transcurrido desde el fin del tratamiento hasta la recidiva, del lugar de la recidiva (ganglionar o extraganglionar) y de la presencia de síntomas B en la recidiva. Los pacientes con recidiva más de 12 meses después de quimioterapia sola o de terapia combinada tienen el mejor pronóstico, y la recidiva responde habitualmente al tratamiento ordinario adicional, con una supervivencia a largo plazo del 60-70%. El autotrasplante de células madre mielosupresor en pacientes con enfermedad resistente al tratamiento o recidiva en los 12 meses siguientes consigue una supervivencia a largo plazo del 40-50%. El alotrasplante de células madre ha conseguido resultados alentadores en pacientes con factores de riesgo en la recidiva/progresión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

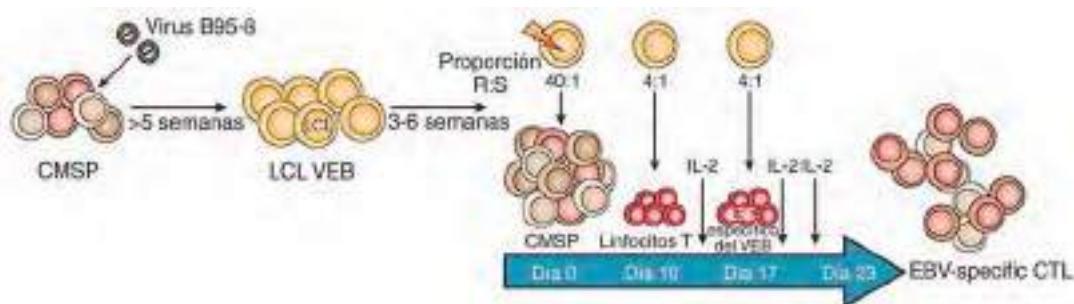


Fig. 523.4 Producción de linfocito T citotóxico (LTC) específico del virus de Epstein-Barr (VVB). Se preparan líneas celulares linfoblastoides (LCL) de linfocito B transformado por el VVB a partir del LTC donante mediante infección de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) con una cepa de grado clínico del VVB (B95-8) en presencia de ciclosporina. Una vez conseguida la LCL (alrededor de 6 semanas), se irradia y se usa para estimular las CMSP del mismo donante en una proporción de 40:1 de CMSP/LCL. Entre 9-12 días después y semanalmente a partir de entonces, se vuelven a estimular los linfocitos T con la LCL en una proporción de 4:1. Se añade interleucina 2 a los 3 días de la segunda estimulación y dos veces por semana a partir de ese momento. Los LTC deben destruir las LCL autólogas, pero no los blastos fitohemaglutinina autólogos. Su especificidad depende del donante y pueden tener especificidad para cada uno de los diez antígenos asociados a latencia y/o para las proteínas iniciales del ciclo lítico expresadas por una proporción pequeña de las LCL, que crecen en aciclovir para evitar la producción de virus infeccioso mediante bloqueo de la timidina cinasa vírica. (Adaptada de Bolland CM, Rooney CM, Heslop HE: T-cell therapy in the treatment of post-transplant lymphoproliferative disease, Nat Rev Clin Oncol 9:510-519, 2012, Fig. 2.)

Tabla 523.4 Protocolos terapéuticos y resultado según el estadio de la enfermedad

	LOCALIZADA/ESTADIO BAJO	INTERMEDIA	AVANZADA
Linfoma de Hodgkin Tratamiento	Estudio POG 9426/ GPOH-HD 95: terapia tipo ABVD ± IFRT (riesgo adaptado basado en respuesta temprana a quimioterapia)	Stanford/DAL-HD-90: tipo COPP o poliquimioterapia a dosis intensa + RT a dosis baja POG 9426/CCG 5942: terapia tipo ABVD ± IFRT (riesgo adaptado)	POG 8725/DAL-HD-90: poliquimioterapia a dosis intensa + RT a dosis baja HD9/HD12/CCG 59704: BEACOPP a dosis intensa ± IFRT
	SLE a 5 años: 85-90% SG a 5 años: 95%	Stanford/DAL-HD-90: SLE a 5 años: 89-92% POG 9426/CCG 5942: SLE a 5 años: 84% SG a 5 años: 91%	POG 8725: SLE a 5 años: 72-89% (basada en la edad) DAL-HD-90: SLE a 5 años: 86% SG a 5 años: 85-90% HD9/HD12/CCG 59704: SLE a 5 años/SG: 88-93/~100%

Tabla 523.4 Protocolos terapéuticos y resultado según el estadio de la enfermedad (cont.)

		LOCALIZADA/ESTADIO BAJO	INTERMEDIA	AVANZADA
Linfoma de Burkitt y linfoma difuso de linfocitos B grandes	Tratamiento	FAB/LMB 96 grupo A: Resección quirúrgica completa seguida de dos ciclos de quimioterapia	FAB/LMB 96 grupo B con ciclofosfamida reducida y sin terapia de mantenimiento COG ANHL01P1: FAB/LMB terapia grupo B + rituximab	FAB/LMB 96: grupo C de intensidad ordinaria: terapia de reducción, inducción, intensificación y mantenimiento COG ANHL01P1: FAB/LMB terapia grupo C + rituximab FAB/LMB 96: SLE a 4 años:
	Pronóstico	SLE a 4 años: 98% (IC 95: 94-99,5%) SG a 4 años: 99% (IC 95: 96-99,9%)	FAB/LMB 96: SLE a 4 años: 92% (IC 95: 90-94%) SG a 4 años: 95% (IC 95: 93-96%) *LDLBGMP tiene peor pronóstico (SLE/SG: 66/73%) COG ANHL01P1: SLE a 3 años: 93% (IC 95: 79-98%) SG a 3 años: 95% (IC 95: 83-99%)	MO + /SNC - : 91% ± 3% MO - /SNC + : 85% ± 6% MO + /SNC + : 66% ± 7% COG ANHL01P1: SLE/SG a 3 años: MO+ o SNC + : 90% (IC 95: 75-96%) SNC + : 93% (IC 95: 61-99%)
Linfoma linfoblástico	Tratamiento	NHL-BFM86/90/95: COG A5971: terapia tipo LLA × 2 años sin RT craneal profiláctica	Sin grupo intermedio; la enfermedad se clasifica como localizada (estadios I/II) o avanzada (estadios III/IV)	NHL-BFM86/90/95: terapia tipo LLA × 2 años ± QRT craneal profiláctica COG A5971: quimioterapia intensiva × 1 año + RT craneal si hay SNC+ en el diagnóstico NHL-BMF95: SLE a 5 años: 90% ± 3% (III), 95% ± 5% (IV) CCG 5941: SLE/SG a 5 años: 78% ± 5%/85% ± 4%
	Pronóstico	COG A5971: SLE a 5 años: 90% (IC 95: 78-96%) SG a 5 años: 96% (IC 95: 84-99%)	Sin grupo intermedio; v. anteriormente	
Linfoma anaplásico de linfocitos grandes	Tratamiento	EICHNL ALCL 99: quimioterapia intensiva corta + metotrexato a dosis alta La enfermedad en estadio I con resección completa puede tratarse con cirugía exclusivamente	Sin grupo intermedio; la enfermedad se clasifica como riesgo normal (sin afectación cutánea, visceral o mediastínica) o alto (afectación cutánea, visceral o mediastínica)	ALCL 99, CCG 5941: quimioterapia intensiva corta + metotrexato a dosis alta COG ANHL0131: APO (doxorubicina, prednisona, vincristina) ± vinblastina
	Pronóstico	Base de datos EICHNL: SLE a 5 años: 89% (IC 95: 82-96%) SG a 5 años: 94% (IC 95: 89-99%)	Sin grupo intermedio; v. anteriormente	ALCL 99: SLE a 2 años: 71% (IC 95: 75-77%) SG a 2 años: 94% (IC 95: 89-95%) COG5941: SLE a 5 años: 68% (IC 95: 57-78%) SG a 5 años: 80% (IC 95: 69-87%) COH ANHL0131: SLE a 2 años: 79% (IC 95: 71-88%) SG a 2 años: 89% (IC 95: 83-95%)

ABVD, doxorubicina (Adriamicina), bleomicina, vinblastina, dacarbazine; BEACOPP, bleomicina, etopósido, doxorubicina (Adriamicina), ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazina; CCG, Children's Cancer Group; COG, Children's Oncology Group; COPP, ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazina; EICHNL, European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma; FAB, French-American-British; IC 95, intervalo de confianza del 95%; IFRT, radioterapia del campo afectado; LACG, linfoma anaplásico de células grandes; LDLBGMP, linfoma difuso de linfocitos B grandes mediastínico primario; LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMB, linfoma de Burkitt; MO, médula ósea (afectación); NHL-BFM, linfoma no Hodgkin Berlin-Frankfurt-Münster; POG, Pediatric Oncology Group; QRT, quimiorradioterapia; RT, radioterapia; SG, supervivencia global; SLE, supervivencia libre de eventos; SNC, sistema nervioso central (afectación), SSP, supervivencia sin progresión.

523.2 Linfoma no Hodgkin

Stanton C. Goldman, Jessica Hochberg y Mitchell S. Cairo

El linfoma no Hodgkin (LNH) supone alrededor del 60% de los linfomas infantiles y es el segundo cáncer más frecuente entre los 15 y los 35 años. La incidencia anual de LNH infantil en Estados Unidos es de 750-800 casos. A diferencia del LNH del adulto, que suele ser poco agresivo, el LNH infantil es habitualmente de *alto grado*. Aunque más del 70% de los pacientes presenta una enfermedad avanzada, el pronóstico ha mejorado mucho, con tasas de supervivencia del 90-95% para la enfermedad localizada y del 80-95% para la enfermedad avanzada.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque en la mayoría de los niños y adolescentes el LNH es primario, en unos pocos el LNH es secundario a causas concretas, como inmunodeficiencias hereditarias o adquiridas (p. ej., síndrome de inmunodeficiencia

combinada grave, síndrome de Wiskott-Aldrich), asociados a virus (p. ej., VIH, VEB) o forma parte de síndromes genéticos (p. ej., ataxia-telangiectasia, síndrome de Bloom). Sin embargo, en la mayoría de los niños norteamericanos y europeos, el LNH no tiene una causa genética o ambiental evidente.

PATOGENIA

Los tres subtipos más prevalentes del LNH infantil y adolescente con distintos enfoques de tratamiento son el **linfoma linfoblástico (LLB)**, el **linfoma de células B maduras** y el **linfoma anaplásico de células grandes (LACG)**; *figs. 523.5 y 523.6*. El LLB se origina en linfocitos T precursores y, con menos frecuencia, en linfocitos B precursores, con una biología y enfoques de tratamiento similares a los de la leucemia linfoblástica aguda. Los linfomas de células B maduras comprenden dos patologías principales, el **linfoma de Burkitt (LB)** y el **linfoma difuso de células B grandes (LDCBG)**. El LDCBG se divide en varios subtipos: *parecido al linfocito B del centro germinativo*, con pronóstico favorable y que supone casi la totalidad de los casos infantiles de LDCBG, y los subtipos con peor pronóstico, incluyendo el de

células parecidas al linfocito B activado y el linfoma B mediastínico primario. Curiosamente, el subtipo primario de células B mediastínicas del LDCBG comparte una firma molecular más parecida a la del linfoma de Hodgkin que a la del LDCBG derivado del centro germinal. La mayoría de los casos de LACG son de origen de células T maduras, con un porcentaje menor de origen de células nulas y células B. Los marcadores de superficie celular pueden ayudar a distinguir los tipos de LNH y también permiten el uso de tratamientos dirigidos. El LB y el LDCBG expresan con frecuencia antígenos de linfocitos B maduros CD20 (el objetivo del rituximab) y CD22, mientras que el LACG expresa el antígeno CD30 (el objetivo del anticuerpo conjugado brentuximab vedotina). Algunos subtipos patológicos tienen anomalías citogenéticas específicas. Los niños con LB suelen presentar un cambio genético conductor que implica el gen *c-myc* yuxtapuesto a una cadena de immunoglobulinas en forma de translocaciones: t(8;14) (90%) o, con menor frecuencia, una translocación t(2;8) o t(8;22) (10%). Los niños con LB que tienen aberraciones cromosómicas adicionales, como la delección del 13q o el cariotipo complejo, tienen un pronóstico peor. A diferencia del LDCBG adulto, una mayor proporción del LDCBG pediátrico también puede presen-

tar desregulación *c-myc* con translocación t(8;14) (30%) y a menudo tiene un cariotipo complejo (80%) y aneuploide (80%). Los pacientes con LACG suelen tener una translocación t(2;5) conductora (90%) que da lugar a la formación de un gen de fusión que codifica la tirosina cinasa nucleofosmina-cinasa de linfoma anaplásico (ALK) constitutivamente activa y que puede ser atacado por el agente oral crizotinib. El LLB de células T (LLB-T) alberga muchas de las mismas anomalías citogenéticas que la leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T), incluyendo reordenamientos con puntos de rotura en 14q11.2 que involucran al receptor de células T y otros muchos genes reordenados. Trabajos recientes del grupo Berlin-Frankfurt-Münster han demostrado que la pérdida de heterocigosisidad en el cromosoma 6q define un subgrupo de bajo riesgo de pacientes con linfoma linfoblástico T.

Los estudios genómicos han ampliado el conocimiento de la patogenia del LNH y han descubierto objetivos probables para tratamientos novedosos. El perfilado de expresión génica del LLB-T y del LLA-T ha implicado la activación de factores de transcripción oncogénicos como consecuencia del reordenamiento del gen del receptor de linfocito T anómalo. Una de las vías de señalización activadas con más frecuencia es NOTCH1, que puede ser un objetivo terapéutico de los inhibidores de la secretasa gamma. En el LB y el LDCBG, el estudio genómico extenso ha identificado firmas de expresión génica específicas que distinguen estas dos neoplasias de linfocitos B maduros. Además, la secuenciación de nueva generación del LB ha detectado lesiones genéticas en *TCF3* e *ID3* que activan la vía cinasa AKT/PI3. Otra lesión genética descrita en el LB es la pérdida de función de los genes de remodelación de cromatina *ARID1A* y *SMARCA4*. Es importante señalar que muchas de estas alteraciones pueden ser objetivos terapéuticos de fármacos que están en desarrollo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del LNH infantil y adolescente dependen sobre todo del subtipo histopatológico y de las regiones afectadas. El sistema de estadificación revisado que se utiliza actualmente para el LNH es el **Sistema Internacional de Estadificación del Linfoma No Hodgkin Pediátrico (IPNHLSS)**, que refleja nuestra creciente capacidad para diagnosticar niveles más bajos de compromiso de los órganos con la enfermedad. Por ejemplo, el antiguo sistema de estadificación (clasificación St. Jude/Murphy) no tenía en cuenta la implicación molecular o de citometría de flujo de la médula ósea, lo que ahora se refleja en el nuevo sistema ([tablas 523.5A y 523.5B](#)). Los pacientes se subclasifican en categorías de riesgo según los estudios de grupos cooperativos internacionales infantiles. Aproximadamente, el 70%

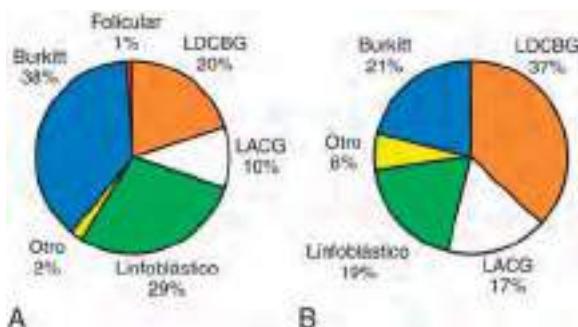


Fig. 523.5 Incidencia de subtipos de linfoma no Hodgkin. A, En niños de 0-14 años. B, En adolescentes de 15-19 años. LACG, linfoma anaplásico de células grandes; LDCBG, linfoma difuso de células B grandes. (Adaptada de Hochberg J, Waxman IM, Kelly KM, et al: Adolescent non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: state of the science, Br J Haematol 144:24-40, 2008.)

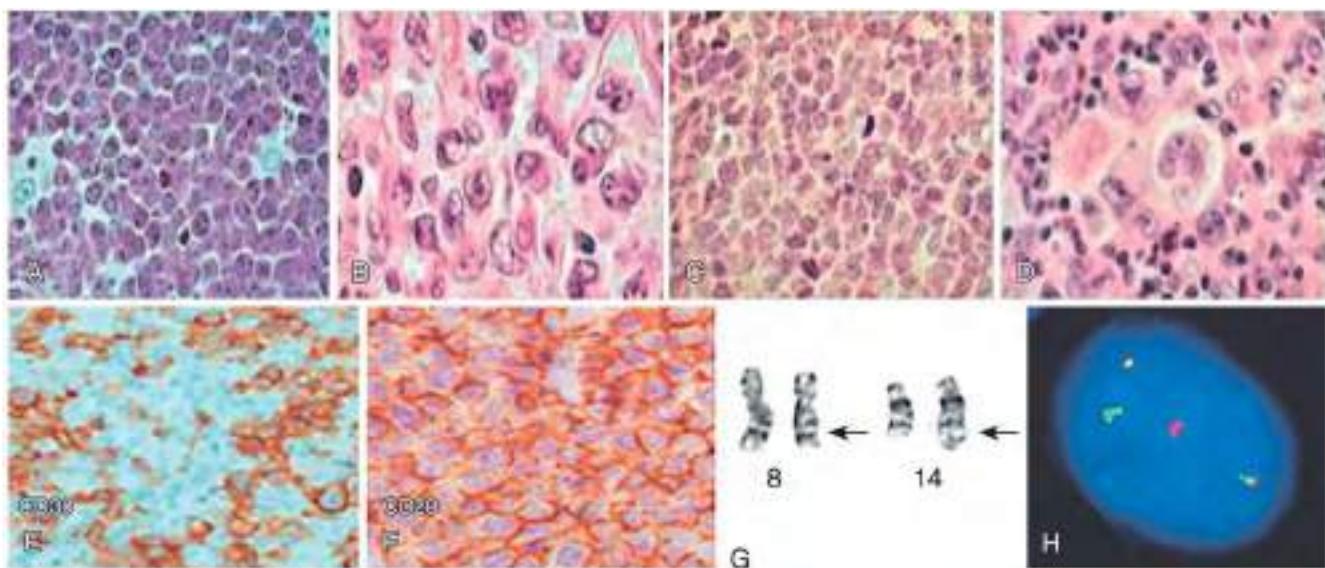


Fig. 523.6 Subtipos histológicos de linfoma de Hodgkin de niños y adolescentes. A-D, Tinciones H-E en las que se observa una morfología de linfoma de Burkitt (A, gran aumento), linfoma difuso de linfocitos B grandes (B, gran aumento), linfoma linfoblástico de precursores T (C, gran aumento) y linfoma anaplásico de linfocitos grandes (D, gran aumento). E y F, Marcadores de superficie característicos de LACG (CD30; E) y LB (CD20; F). G y H, Análisis citogenético de LB con t(8;14). G, Cariotipo con t(8;14)(q24;q32) convencional. H, Hibridación fluorescente *in situ* de interfase en la que se observa una translocación equilibrada de los locos MYC e inmunoglobulina (Ig) H. El centrómero del cromosoma 8 está marcado con espectro naranja y la IgH está marcada con espectro verde. Se ven también dos señales de fusión, una roja y una verde, que representan los cromosomas normales. (A-D de Cairo MS, Raetz E, Lim MS, et al: Childhood and adolescent non-Hodgkin lymphoma: new insights in biology and critical challenges for the future, Pediatr Blood Cancer 45:753-769, 2005; E-H de Giulino-Roth, Cesarman E: Molecular biology of Burkitt lymphoma. En Robertson ES, editor: Burkitt's lymphoma, New York, 2012, Springer.)

Tabla 523.5A Sistema Internacional de Estadificación del Linfoma No Hodgkin Pediátrico (IPNHLSS)*

ESTADIO I

Un solo tumor con la exclusión del mediastino y el abdomen.
(N: nodal; EN: extranodal; hueso (B) o piel (S): EN-B, EN-S)

ESTADIO II

Un único tumor extraganglionar con afectación de un nodo regional
Dos o más áreas ganglionares en el mismo lado del diafragma
Un tumor primario del tracto gastrointestinal (generalmente
en el área ileocecal), con o sin compromiso de los ganglios
mesentéricos asociados, que es completamente resecable. (Si se
trata de una ascitis maligna o de una extensión del tumor
a los órganos adyacentes, se debe considerar como estadio III)

ESTADIO III

Dos o más tumor(es) extranodal(es) (incluyendo hueso o piel: EN-B,
EN-S) por encima y/o debajo del diafragma
Dos o más áreas nodales por encima y debajo del diafragma
Cualquier tumor intratorácico (mediastínico, hilar, pulmonar, pleural
o tímico)
Enfermedad intraabdominal y retroperitoneal, incluyendo
localizaciones del hígado, bazo, riñón y/u ovario, sin importar
el grado de resección. (Excepto un tumor primario del tracto
gastrointestinal [por lo general en la región ileocecal],
con o sin compromiso de los ganglios mesentéricos asociados,
que es completamente resecable)
Cualquier tumor paraespinal o epidural, con o sin compromiso
de otros sitios
Lesión ósea única con compromiso concomitante de sitios
ganglionares extraganglionares y/o no regionales

ESTADIO IV

Cualquiera de los hallazgos anteriores con implicación inicial del
sistema nervioso central (estadio IV del SNC), de la médula ósea
(estadio IV de la MO) o de ambos (estadio IV combinado) basados
en métodos convencionales, véase la tabla 523.5B
Para cada estadio se debe especificar el tipo de examen
y el grado de afectación de la médula ósea y el SNC, utilizando
las abreviaturas que figuran en la tabla 523.5B para identificar
la afectación

*Basada en la clasificación propuesta por Murphy SB: Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults, *Semin Oncol* 7:332-339, 1980.

De Rosolen A, Perkins SL, Pinkerton CR, et al: Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System, *J Clin Oncol* 33(18):2112-2118, 2015.

de los pacientes con LNH presenta una enfermedad avanzada (estadio III o IV), con enfermedad extraganglionar en la médula ósea y en el sistema nervioso central (SNC). Pueden tener síntomas B, como fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna, sobre todo en el LACG, pero al contrario que en el LH, no son pronósticos.

La localización principal del tumor y la distribución de las metástasis varían según el subtipo patológico. El LLB se manifiesta habitualmente como una masa intratorácica o mediastínica supradiafragmática y tiene predilección por propagación a la médula ósea, el SNC y los testículos en el varón. El LB se manifiesta habitualmente como una leucemia difusa o un tumor masivo abdominal (tipo *esporádico*) o de cabeza y cuello (tipo *endémico*), y puede metastatizar en la médula ósea o el SNC. El LDCBG se manifiesta con frecuencia como un tumor primario abdominal o mediastínico y, pocas veces, por diseminación a la médula ósea o al SNC. El LACG se manifiesta por afectación cutánea primaria (10%) o por enfermedad sistémica (90%) con diseminación al hígado, el bazo, el pulmón o el mediastino. La afectación de la médula ósea o del SNC es infrecuente en el LACG. Las manifestaciones específicas de la localización del LNH son: aumento de tamaño rápido e indoloro de un ganglio linfático, tos o disnea con afectación torácica, síndrome mediastínico superior, ascitis, aumento del perímetro abdominal u obstrucción intestinal con masa abdominal, congestión nasal, alergia, hipoacusia o hipertrofia amigdalina con afectación del anillo de Waldeyer y dolor óseo localizado.

El LNH puede presentarse como una **urgencia oncológica** potencialmente mortal. Es importante reconocer estas manifestaciones porque estos pacientes precisan tratamiento complementario intensivo y, en algunos

Tabla 523.5B Información del IPNHLSS adicional*

COMPROMISO DE LA MÉDULA ÓSEA (MO)

La enfermedad en la etapa IV, causada por la implicación de la MO, se define actualmente por la evidencia morfológica de ≥5% de blastos o células de linfoma por aspiración de MO. Esto se aplica a cualquier subtipo histológico y se mantendrá en el IPNHLSS. Sin embargo, para cada estadio, se debe especificar el tipo y el grado de afectación de la MO (por aspiración de médula ósea), utilizando las abreviaturas que se indican a continuación para identificar la afectación:

MOm = MO positivo por morfología (especificar el porcentaje de células de linfoma)

MOi = MO positivo por métodos inmunofenotípicos (análisis inmunohistoquímico/citometría de flujo) (especificar el porcentaje de células de linfoma)

MOc = MO positiva por análisis citogenético/FISH (especificar el porcentaje de células de linfoma)

MOmol = MO positivo por técnicas moleculares (basado en PCR) (especificar el nivel de afectación)

Se debe utilizar el mismo enfoque para la afectación de la sangre periférica (SP) (es decir, SPm, SPI, SPc, SPmol)

Nota: la definición de la afectación de la sangre periférica debe obtenerse a partir del análisis de aspirados bilaterales de sangre periférica y de la biopsia de sangre periférica

COMPROMISO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

Se considera que el SNC está involucrado en caso de:

1. Cualquier masa tumoral en el SNC (identificada por técnicas de imagen; p. ej., TC, RM)
2. En caso de parálisis del nervio craneal que no pueda ser explicada por lesiones extradurales
3. En caso de blastos identificados morfológicamente en el líquido cefalorraquídeo (LCR)

Se debe especificar la condición que define la positividad del SNC:
SNC positivo/masa; SNC positivo/parálisis; SNC positivo/blastos

Estado del LCR: la positividad del LCR se basa en la evidencia morfológica de las células del linfoma

El LCR debe considerarse positivo cuando se detecta cualquier número de blastos

Se desconoce el LCR (p. ej., no se ha realizado, dificultades técnicas)

De manera similar a la MO, se debe describir el tipo de afectación del LCR siempre que sea posible:

LCRm = LCR positivo por morfología (especificar el número de blastos/ μ l)

LCRi = LCR positivo por métodos de inmunofenotipo (análisis inmunohistoquímico/citometría de flujo) (especificar el porcentaje de células de linfoma)

LCRc = LCR positivo por análisis citogenético/FISH (especificar el porcentaje de células de linfoma)

LCRmol = LCR positivo por técnicas moleculares (basado en PCR) (especificar el nivel de afectación)

*Hasta que haya suficientes datos disponibles, la tomografía de emisión de positrones (PET) debe ser usada con precaución para la estadificación, y los resultados de la PET deben ser comparados y discutidos a la luz de otros métodos de imagen más consolidados.

FISH, hibridación fluorescente *in situ*; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

De Rosolen A, Perkins SL, Pinkerton CR, et al: Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System, *J Clin Oncol* 33(18):2112-2118, 2015.

casos, tratamiento alternativo. El **síndrome mediastínico superior** puede ser consecuencia de una masa mediastínica grande que obstruye el flujo sanguíneo o las vías respiratorias. Los tumores medulares espinales pueden comprimir la médula espinal con paraplejía aguda que precisa radioterapia urgente. Puede producirse un **síndrome de lisis tumoral (SLT)** por recambio celular rápido, que es especialmente frecuente en el LB. El SLT puede causar anomalías metabólicas graves, como hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipertotasemias e hipocalcemia. Esto puede conducir rápidamente a insuficiencia/disfunción renal, así como a anomalías cardíacas, si no se aplica tratamiento intensivo.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio y radiológicas recomendadas son: hemograma completo, determinaciones de electrolitos, lactato deshidrogenasa, ácido úrico, calcio, fósforo, urea, creatinina, bilirrubina, alanina aminotransferasa

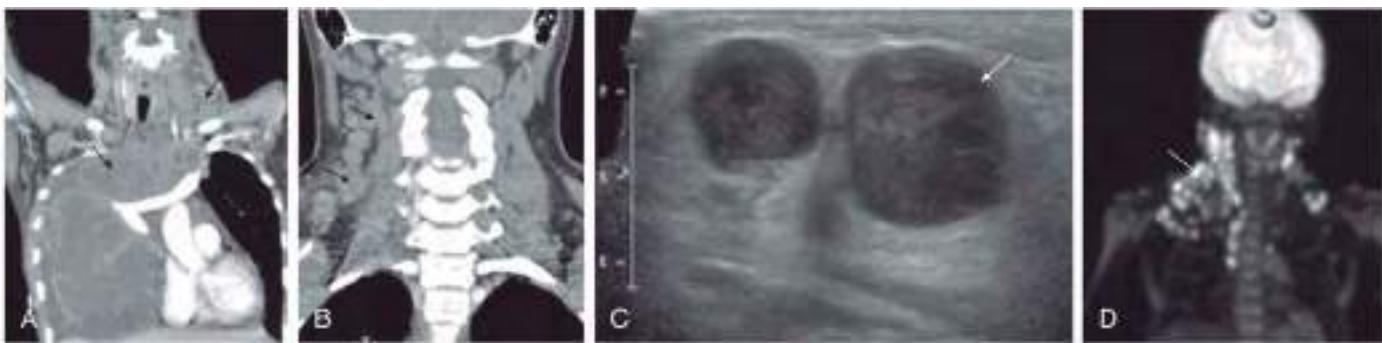


Fig. 523.7 Linfoma. Las imágenes coronales de TC poscontraste muestran una linfadenopatía cervical (**A**) y mediastínica (**B**) extensiva (flechas). **C**, La imagen ecográfica muestra dos ganglios linfáticos agrandados con morfología interna anómala (flecha). **D**, La exploración PET demuestra una conglomeración metabólicamente activa de los ganglios linfáticos cervicales del lado derecho (flecha). (De Haaga JR, Boll DT, et al, editors: CT and MRI of the whole body, vol 1, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig. 26-15, p. 768.)

y aspartato aminotransferasa, punción-aspiración y biopsia de médula ósea, punción lumbar con citología del líquido cefalorraquídeo, recuento celular y proteínas, radiografías de tórax y ecografía abdominal para el diagnóstico inicial. La estadificación se basa en imágenes anatómicas más detalladas, con la TC para el cuello, el pecho, el abdomen y la imagen pélvica, y la RM como modalidad preferida para la sospecha de enfermedad del SNC del cerebro y la columna vertebral (fig. 523.7). La PET, usualmente con fluorodeoxiglucosa radioactiva para la imagen funcional, es más sensible y ha reemplazado a la imagen de galio. También es una modalidad excelente para determinar la respuesta del tratamiento a la terapia. El tejido tumoral (biopsia, médula ósea, líquido cefalorraquídeo, líquido de pleurocentesis/paracentesis) debe analizarse mediante citometría de flujo para determinar el origen inmunofenotípico (T, B o nulo) y la citogenética (cariotipo). Otras pruebas pueden ser la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) o la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) cuantitativa para detectar translocaciones genéticas específicas, estudios de reordenamiento genético de linfocitos B y T, y perfilado molecular con micromatrices (*microarrays*) de oligonucleótido o secuenciación de nueva generación (NGS).

TRATAMIENTO

La modalidad terapéutica principal del LHN infantil y del adolescente es la *quimioterapia sistémica múltiple y/o inmunoterapia con quimioterapia intratecal* (v. tabla 523.4). Se ha desarrollado una clasificación internacional de respuesta a los LNH pediátricos (IPNHLRC) (tablas 523.6A y 523.6B). La cirugía se utiliza principalmente para el diagnóstico. La radioterapia se usa solo en circunstancias especiales, como afectación del SNC en el LLB o en presencia de síndrome mediastínico superior agudo o paraplejias. Los pacientes recién diagnosticados, sobre todo de LB o LLB, tienen riesgo alto de SLT. Estos pacientes precisan hidratación intensa, determinación frecuente de electrolitos y un inhibidor de la xantina oxidasa (p. ej., allopurinol, 10 mg/kg/día v.o. repartidos en tres dosis) o urato oxidasa recombinante (p. ej., rasburicasa, 0,2 mg/kg/día i.v. una vez al día durante un máximo de 5 días). En pacientes con alto riesgo de síndrome de lisis tumoral es más apropiada la urato oxidasa recombinante, pero está *contraindicada* en pacientes con antecedentes personales de déficit de G6PD.

Linfoma de Burkitt y linfoma difuso de células B grandes

El LB y el DLDCG infantiles (a excepción del linfoma primario de células B mediastínico) son tratados con los mismos regímenes de quimioterapia diseñados para el LNH-B maduro, basados según el estadio y la estratificación del riesgo. A los pacientes con enfermedad localizada se les administra poliquimioterapia durante 6 semanas con un pronóstico excelente. En el estudio internacional FAB/LMB 96 (French-American-British Lymphoma, linfocito B maduro), los pacientes con enfermedad localizada y resección completa recibieron dos ciclos de COPAD (ciclofosfamida, vincristina, prednisona y doxorrubicina) con una SG a 4 años del 99%. La enfermedad avanzada se trata por lo general con un protocolo de 4-6 meses de poliquimioinmunoterapia, como FAB/LMB 96 o NHL-BFM (Berlín-Frankfurt-Múnich) 95 al que se le añade rituximab, con una SG del 79-90%. Un subgrupo de pacientes que probablemente precisan un tratamiento diferente son los que tienen un **linfoma de linfocitos B mediastínico primario (LLBMP)**. El LLBMP es un subtipo histopatológico que representa el 2% de los LNH de linfocitos B maduros. Los niños con LLBMP tienen peor pronóstico si son

Tabla 523.6A | Criterios Internacionales de Respuesta al Linfoma No Hodgkin Pediátrico (CIRLNHP)

Respuesta completa (RC): desaparición de todas las enfermedades (3 designaciones)

1. Completo (RC):
 - a. La TC o la RM no revelan ninguna enfermedad residual ni nuevas lesiones
 - b. Masa residual resecada que es patológicamente (morfológicamente) negativa para la enfermedad (detección de la enfermedad con técnicas más sensibles, como se describe en «datos de apoyo», tabla 523.6B)
 - c. Médula ósea (MO) y líquido cefalorraquídeo (LCR) morfológicamente libres de enfermedad (detección de la enfermedad con técnicas más sensibles, como se describe en la tabla 523.6B)
2. Respuesta completa, biopsia negativa (RCb):
 - a. La masa residual no tiene evidencia morfológica de enfermedad a partir de una biopsia limitada o de núcleo (detección de la enfermedad con técnicas más sensibles, como se describe en la tabla 523.6B), sin que haya nuevas lesiones por examen de imagen
 - b. La masa residual no tiene evidencia morfológica de enfermedad a partir de una biopsia limitada o de núcleo (detección de la enfermedad con técnicas más sensibles, como se describe en la tabla 523.6B)
 - c. No hay enfermedad nueva y/o progresiva en ningún otro lugar
3. Respuesta completa, no confirmada (CRu):
 - a. La masa residual es negativa por FDG-PET; no hay nuevas lesiones por examen de imagen
 - b. MO y LCR morfológicamente libres de enfermedad (detección de la enfermedad con técnicas más sensibles, como se describe en la tabla 523.6B)
 - c. No hay ninguna enfermedad nueva y/o progresiva en otros lugares

Respuesta parcial (RP): disminución del 50% en la suma del producto de los mayores diámetros perpendiculares (MDP) en la TC o la RM. La FDG-PET puede ser positiva (puntuación de Deauville 0 o 4 o 5 con una captación lesional reducida en comparación con la línea de base). No hay nuevos y/o EP. La evidencia morfológica de la enfermedad puede estar presente en la MO o el LCR si está presente en el diagnóstico (detección de la enfermedad con técnicas más sensibles, como se describe en el tabla 523.6B); sin embargo, debe haber una reducción del 50% en el porcentaje de células de linfoma

Respuesta menor (RM): la disminución del MDP es mayor del 25% pero menor del 50% en la TC o la RM. No es nueva y/o EP. Puede haber evidencia morfológica de enfermedad en la MO o LCR si está presente en el diagnóstico (detección de la enfermedad con técnicas más sensibles, como se describe en la tabla 523.6B); sin embargo, debe haber una reducción del 25-50% en el porcentaje de células de linfoma

Sin respuesta (NR): para aquellos que no cumplen con los criterios de RC, RP, RM o EP

Enfermedad progresiva (EP): para aquellos con más del 25% de aumento en el MDP en la TC o la RM, la puntuación de Deauville 4 o 5 en FDG-PET con un aumento en la captación de lesiones desde la línea base, o el desarrollo de nueva evidencia morfológica de la enfermedad en la MO o el LCR

FDG-PET, tomografía por emisión de positrones de fluorodesoxiglucosa.

De Sandlund JT, Guillerman RP, Perkins SL, et al: International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Response Criteria, J Clin Oncol 33(18):2106-2111, 2015.

Tabla 523.6B Apoyo a los datos del IPNHLRC**COMPROMISO DE LA MÉDULA ÓSEA (MO)**

La participación de la MO se define actualmente por la evidencia morfológica de las células del linfoma. Esto se aplica a cualquier subtipo histológico.

Se debe especificar el tipo y el grado de afectación de la MO, usando las abreviaturas que aparecen a continuación:

MOm = MO positivo por morfología (especificar el porcentaje de células de linfoma)

MOi = MOi positivo por métodos inmunofenotípicos (análisis histoquímico/citometría de flujo) (especificar el porcentaje de células de linfoma)

MOc = MOc positiva por análisis citogenético/FISH (especificar el porcentaje de células de linfoma)

MOmol = MO positivo por técnicas moleculares

Se debe utilizar el mismo enfoque para la afectación de sangre periférica (SP) (es decir, SPm, SPi, SPc, SPmol)

COMPROMISO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

Estado del líquido cefalorraquídeo (LCR): la positividad del LCR se basa en la evidencia morfológica de las células del linfoma.

El LCR se debe considerar positivo cuando se detecta cualquier número de blastos.

Se desconoce el LCR (p. ej., no se ha realizado, dificultades técnicas).

De manera similar a la MO, se debe describir el tipo de afectación del LCR siempre que sea posible:

LCRm = LCR positivo por morfología (especificar el número de blastos/ μ l)

LCRi = LCR positivo por métodos inmunofenotípicos (análisis histoquímico/citometría de flujo) (especificar el porcentaje de células de linfoma)

LCRc = LCR positivo por análisis citogenético/FISH (especificar el porcentaje de células de linfoma)

LCRmol = LCR positivo por técnicas moleculares

MASA RESIDUAL (MR)

MRm = tumor detectado por evaluación morfológica estándar

MRi = tumor detectado por métodos inmunofenotípicos (análisis inmunohistoquímico o citometría de flujo)

MRc = tumor detectado por análisis citogenético/FISH

MRmol = tumor detectado por técnicas moleculares

FISH, hibridación fluorescente *in situ*.

De Sandlund JT, Guillerman RP, Perkins SL, et al: International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Response Criteria, *J Clin Oncol* 33(18):2106-2111, 2015.

tratados con protocolos ordinarios para el LNH-B (SLE solo del 66%). Las estrategias de tratamiento alternativas, como la quimioterapia de infusión prolongada, el rituximab y mAb contra las células T receptoras de antígenos químicos que expresan anti-CD19, pueden beneficiar a este grupo (véase cap. 521).

El rituximab es un mAb anti-CD20 que, al combinarse con la quimioterapia estándar, mejora el resultado en adultos con LNH-B agresivo (normalmente LDCBG). Un estudio de oportunidad terapéutica con rituximab en niños con LB y LDCBG primario demostró su actividad como tratamiento único con una tasa de respuesta del 41%. Además, un estudio del Children's Oncology Group examinó la seguridad y la farmacocinética del rituximab añadido a la quimioterapia convencional en pacientes de riesgo intermedio. Se observó que era seguro, y la supervivencia de esta cohorte fue la mejor conseguida hasta ahora (SG a 3 años del 95%). En una cohorte parecida de pacientes SNC positivos, la adición de rituximab a la quimioterapia convencional logró una SLE del 93%. Un estudio aleatorio internacional sobre el rituximab añadido a la quimioterapia multiagente estándar en pacientes pediátricos en etapa avanzada se detuvo tempranamente después de que los grupos que contenían rituximab tuvieran una clara mejoría en la SLE y, por tanto, es actualmente el estándar de atención en niños y adolescentes con linfoma maduro de células B avanzado.

Linfoma linfoblástico

El LLB localizado o avanzado precisa 12-24 meses de tratamiento con quimioterapia sistémica, quimioterapia intratecal y radioterapia craneal en linfomas SNC positivos. Los mejores resultados en el LLB avanzado se han logrado usando medidas que se asemejan a las utilizadas para la leucemia aguda infantil, con fases de inducción, consolidación, mantenimiento

provisional y reintroducción (solo en caso de enfermedad avanzada), además de una fase de mantenimiento de 1 año de duración con 6-mercaptopurina y metotrexato. En los pacientes con recidiva, el resultado es malo (SG del 10%) y son necesarios tratamientos nuevos. La *nelarabina*, un análogo de las purinas con toxicidad considerable contra los linfocitos T, ha completado las pruebas en la terapia primaria para LLB-T, con resultados pendientes. En pruebas aleatorias recientes, el inhibidor de la proteasoma oral *bortezomib* se ha añadido a la quimioterapia prolongada en LLB-T avanzado.

Linfoma anaplásico de linfocitos grandes

En los pacientes con enfermedad localizada es suficiente la resección quirúrgica. Sin embargo, la mayoría de los pacientes precisan poliquimioterapia. Se han estudiado distintos protocolos de quimioterapia con resultados parecidos y supervivencia del 70-79%. La profilaxis del SNC consiste en quimioterapia intratecal, aunque puede omitirse con la sustitución de metotrexato a altas dosis.

Dos fármacos dirigidos nuevos son prometedores en los estudios de fase inicial en el LACG. El *brentuximab vedotina*, un conjugado anticuerpo anti-CD30-fármaco, y el *crizotinib*, un inhibidor ALK, tienen gran actividad y toxicidad mínima en pacientes con recidiva de LACG. Dada la alta eficacia y la baja toxicidad, puede ser posible usarlos en pacientes recién diagnosticados para eliminar la dependencia y la toxicidad de la quimioterapia convencional. El Children's Oncology Group está investigando actualmente el uso de cada uno de estos agentes en combinación con la quimioterapia en niños con LACG avanzado recién diagnosticado.

Recidiva del linfoma no Hodgkin

Los pacientes con LNH que presentan enfermedad progresiva o recidiva precisan quimioterapia de reintroducción y autotrasplante o alotrasplante de células madre (SCT). Una excepción notable es el LACG, donde los enfoques de dosis bajas, como la vinblastina prolongada, han sido eficaces para algunos pacientes. El protocolo de reintroducción específico o el tipo de trasplante dependen del subtipo patológico, el tratamiento previo, la localización de la recidiva y la disponibilidad de la donante de células madre. Se están investigando varios enfoques novedosos de reintroducción, incluyendo un anticuerpo CD20 tipo II, el *obinutuzumab*, solo y en combinación con quimioterapia, el *ibrutinib*, un inhibidor de la BTK solo y en combinación con quimioterapia, y el *idelalisib*, un inhibidor delta del PI3K solo y en combinación con quimioterapia. Aunque no hay estudios aleatorizados sobre el autotrasplante o alotrasplante para la recidiva del LNH, los datos de estudios retrospectivos indican que los resultados son parecidos, con excepción del LLB y el LACG, en los que es mejor el alotrasplante de células madre, quizás por el efecto de injerto contra linfoma.

Dado que es difícil tratar la recidiva del LNH, se han hecho intentos para identificar a los pacientes con riesgo alto de recidiva con el fin de adaptar el tratamiento inicial. La cuantificación de la enfermedad mínima residual (EMR) puede servir como marcador pronóstico y ayuda a estratificar el riesgo. La EMR es pronóstica en el LACG y en el LLB. En el LACG hay indicios también de que la respuesta humoral a la ALK cinasa puede usarse para predecir el resultado con mejor resultado en pacientes que presentan títulos de anticuerpos contra ALK. Es factible la cuantificación de la EMR en el LNH-B de riesgo intermedio, y en la actualidad está evaluándose en un estudio internacional.

COMPLICACIONES

Los pacientes con poliquimioterapia por enfermedad avanzada tienen riesgo inmediato de mucositis, infecciones y citopenias graves que precisan transfusiones de eritrocitos y de plaquetas, desequilibrios hidroelectrolíticos y malnutrición. Las complicaciones a largo plazo son riesgo de retraso del crecimiento, cardiotoxicidad, toxicidad gonadal con esterilidad y segundos tumores.

PRONÓSTICO

El pronóstico es excelente en la mayoría de los LNH infantiles y adolescentes (v. tabla 523.4). Los pacientes con enfermedad localizada tienen una probabilidad de supervivencia del 90-100%, que baja al 80-95% en los que tienen enfermedad avanzada. En la actualidad, la atención se ha centrado en disminuir la toxicidad a largo plazo del tratamiento porque el pronóstico de los niños con LNH ha mejorado mucho. Sería conveniente descubrir fármacos dirigidos nuevos, porque pueden mejorar el resultado y disminuir la dependencia de la quimioterapia convencional tóxica. Un estudio multiinstitucional en curso está probando la reducción de la antraciclina para disminuir las complicaciones a corto plazo (mucositis) y a largo plazo (salud

cardiaca) de la terapia mediante la incorporación de la inmunoterapia en el LNH-B maduro, con resultados prometedores hasta la fecha.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

523.3 Efectos tardíos en niños y adolescentes con linfoma

Jessica Hochberg, Stanton C. Goldman y Mitchell S. Cairo

La mayoría de los pacientes con LH y LNH primario tienen tasas de SG de un 90%. Hay aproximadamente 270.000 supervivientes de cáncer infantil en Estados Unidos, lo que supone alrededor de 1 de cada 640 adultos de entre 20 y 40 años. Sin embargo, esta supervivencia se ha logrado en bastantes casos a expensas de un aumento del riesgo relativo de complicaciones a largo plazo, como tumores sólidos, leucemia, cardiopatía, complicaciones pulmonares, enfermedad tiroidea y esterilidad. Un análisis de más de 1.000 supervivientes a largo plazo de LNH infantil halló tasas elevadas de mortalidad más de 20 años después del tratamiento. Un análisis de los datos del National Cancer Institute (NCI) de Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) durante un periodo de seguimiento de 25 años demostró que las curvas de supervivencia relativa no se estabilizan después de 10 años del diagnóstico de LH, sino que aumentan. Este hallazgo subraya la importancia de la morbilidad tardía en los supervivientes de linfoma. El primer **Childhood Cancer Survivor Study**, un estudio de cohortes retrospectivo de 10.397 supervivientes de cáncer, muestra que el 62,3% de los supervivientes tiene al menos una enfermedad crónica y el 27,5% enfermedades graves o potencialmente mortales. El riesgo relativo ajustado de los supervivientes de sufrir una enfermedad crónica potencialmente mortal, comparado con un hermano, fue de 8,2 (intervalo de confianza del 95%: 6,9-9,7). Al analizar los criterios de valoración de salud específicos de enfermedad, se observó que tanto el LH como el LNH estaban asociados a una incidencia acumulativa de enfermedades crónicas cercana al 70-80%, con enfermedades graves casi en el 50% de los supervivientes de LH (fig. 523.8).

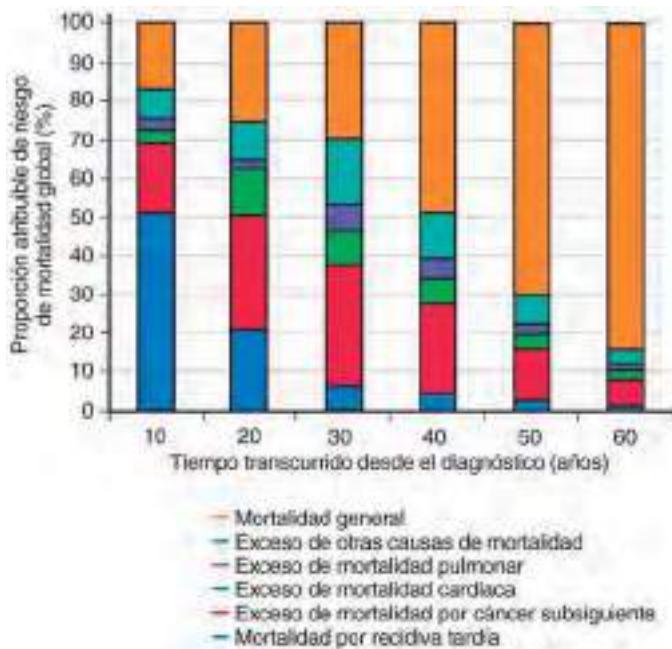


Fig. 523.8 Porcentaje de proporciones atribuibles de riesgo de mortalidad global en supervivientes de cáncer en la infancia. (Adaptada de Yeh JM, Nekhlyudov L, Goldie SJ, et al: A model-based estimate of cumulative excess mortality in survivors of childhood cancer, Ann Intern Med 125[7]:409-417, 2010.)

Capítulo 524

Tumores cerebrales en la infancia

Wafik Zaky, Joann L. Ater y Soumen Khatua

Los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) son un grupo heterogéneo de enfermedades que, en conjunto, representan el segundo tipo de cáncer más frecuente en la infancia y la adolescencia. La mortalidad global en este grupo se aproxima al 30%. Los pacientes con tumores del SNC tienen la morbilidad más alta (neurológica principalmente) de todos los niños con cáncer. El pronóstico ha mejorado con el tiempo gracias a las innovaciones en neurocirugía, radioterapia (en especial, la radioterapia estereotáctica conformacional), la quimioterapia y la inmunoterapia. El abordaje terapéutico de estos tumores es multimodal. La cirugía con resección completa, si es factible, es el elemento principal, y la radioterapia y la quimioterapia se utilizan según el diagnóstico, la edad del paciente y otros factores.

ETIOLOGÍA

No se conoce bien la etiología de los tumores cerebrales infantiles. Se observa un predominio masculino en la incidencia de meduloblastoma y ependimoma. Los **síndromes familiares** asociados a una incidencia elevada de tumores cerebrales suponen alrededor del 5% de los casos (tabla 524.1). La exposición craneal a radiación ionizante se asocia también a una incidencia más alta de tumores cerebrales. Hay comunicaciones esporádicas de tumores cerebrales en familias sin signos de un síndrome hereditario. Se desconocen los mecanismos moleculares asociados a la oncogenia de los tumores cerebrales infantiles.

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos se diagnostican aproximadamente 4.600 tumores cerebrales primarios cada año en niños y adolescentes, con una incidencia anual global de 47 casos por millón de menores de 20 años. La incidencia de tumores del SNC es máxima en lactantes y menores de 5 años (aproximadamente, 52 casos por millón de niños).

PATOGENIA

La clasificación de tumores del SNC de la Organización Mundial de la Salud (OMS) comprende más de 100 tipos y subtipos histológicos de tumores cerebrales primarios. En niños de 0-14 años, los tumores más frecuentes son el **astrocitoma pilocítico (AP)** y el **meduloblastoma/tumor neuroectodérmico primitivo (TNEP)**. En los adolescentes (15-19 años), los tumores más frecuentes son los tumores hipofisarios/craneofaringeos y los AP (fig. 524.1); los tumores congénitos (neonatales) tienen un patrón distinto (tabla 524.2).

El programa del National Cancer Institute (NCI), Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), encontró un ligero predominio de la localización infratentorial (43,2%), seguida por la región supratentorial (40,9%), médula espinal (4,9%) y multifocal (11%) (fig. 524.2 y tablas 524.3 y 524.4). Hay diferencias relacionadas con la edad en la localización primaria del tumor. Durante el primer año de vida predominan los tumores supratentoriales, con más frecuencia tumores complejos del plexo coroideo y teratomas (v. tabla 524.2). En niños de 1-10 años predominan los tumores infratentoriales, debido a la incidencia elevada del AP juvenil y del meduloblastoma. Después de los 10 años predominan de nuevo los tumores supratentoriales, con más frecuencia el astrocitoma difuso (v. tabla 524.4). Los tumores de la vía óptica y de la región hipotalámica, del tronco encefálico y de la región pineal-mesencéfalo son más frecuentes en niños y adolescentes que en adultos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico del paciente con un tumor cerebral depende de su localización, del tipo de tumor y de la edad del paciente. Los signos y los síntomas están relacionados con la obstrucción de las vías de drenaje del líquido cefalorraquídeo (LCR) por el tumor, que produce **hipertensión intracranal (HIC)** o disfunción cerebral focal. En los niños pequeños puede retrasarse el diagnóstico de un tumor cerebral porque los síntomas son parecidos a enfermedades más frecuentes, como trastornos digestivos, con vómitos asociados. Los lactantes con las suturas craneales abiertas pueden presentar signos de HIC, como vómitos, letargia, irritabilidad, así

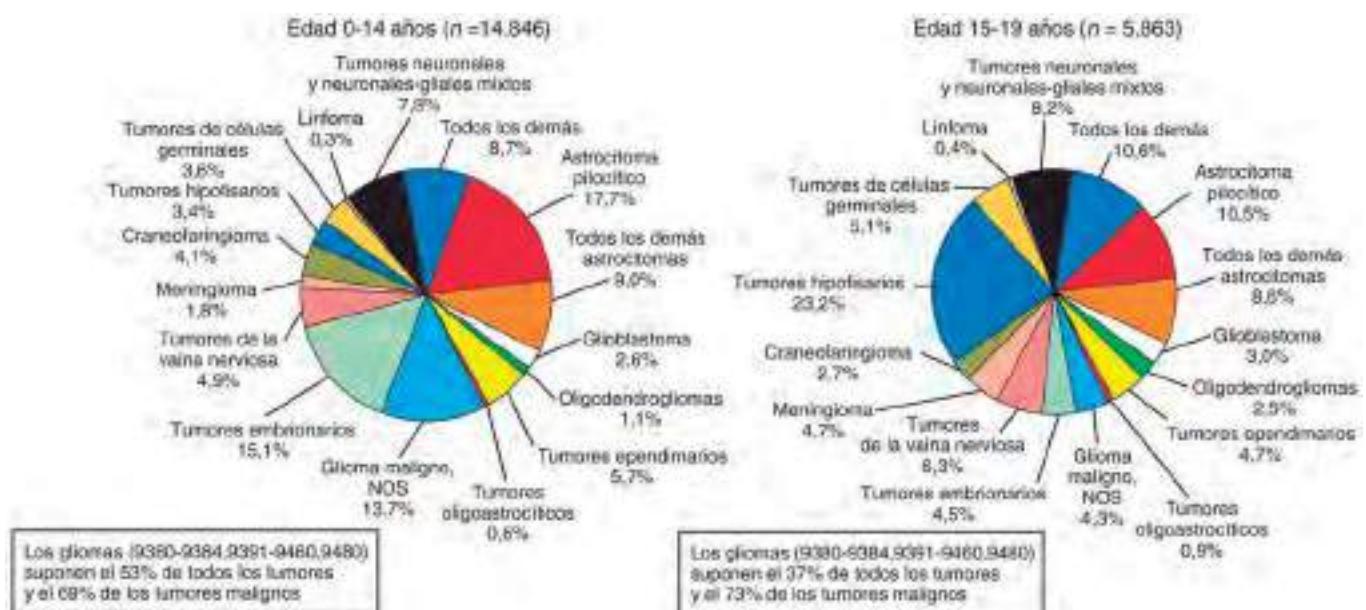


Fig. 524.1 Distribución de los tumores cerebrales y del sistema nervioso central primarios en la infancia según la histología. NOS, no se especifica lo contrario. (De Dolecek TA, Prop JM, Stroup NE, Kruchko C: CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009, Neuro Oncology 14:v1-v49, 2012.)

SÍNDROME	MANIFESTACIONES DEL SNC	CROMOSOMA	GEN
Neurofibromatosis tipo 1 (autosómico dominante)	Gliomas en la vía óptica, astrocitoma, tumores malignos de la vaina nerviosa periférica, neurofibromas	17q11	NF1
Neurofibromatosis tipo 2 (autosómico dominante)	Schwannomas vestibulares, meningiomas, ependimoma medular espinal, astrocitoma medular espinal, hamartomas	22q12	NF2
Von Hippel-Lindau (autosómico dominante)	Hemangioblastoma	3p25-26	VHL
Esclerosis tuberosa (autosómico dominante)	Astrocitoma de células gigantes subependimario, tubérculos corticales	9q34 16q13	TSC1 TSC2
Li-Fraumeni (autosómico dominante)	Astrocitoma, tumor neuroectodérmico primitivo	17q13	TP53
Cowden (autosómico dominante)	Gangliocitoma displásico del cerebelo (enfermedad de Lhermitte-Duclos)	10q23	PTEN
Turcot (autosómico dominante)	Medulloblastoma Glioblastoma	5q21 3p21 7p22	APC hMLH1 hPSM2
Carcinoma basocelular nevoide de Gorlin (autosómico dominante)	Medulloblastoma	9q31	PTCH1

Adaptada de Kleihues P, Cavenee WK: World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of tumors of the nervous system, Lyon, 2000, IARC Press.

Tabla 524.2 Tumores cerebrales congénitos y neonatales

- Tumores de células germinales: teratoma (maduros e inmaduros)
- Tumores del plexo coroideo (papiloma y carcinoma)
- Tumores embrionarios
 - Tumores embrionarios con rosetas multicapas (anteriormente tumor neuroectodérmico primitivo)
 - Teratoide atípico/tumor rabdoide
 - Meduloblastoma
- Tumores astrocíticos
- Tumores neuronales y mixtos neuronales-gliales:
 - Tumores infantiles desmoplásicos (astrocitomas y ganglios linfáticos)

De Shekdar KV, Schwartz ES: Brain tumors in the neonate, Neuroimag Clin North Am 27:69-83, 2017.

como el hallazgo tardío de macrocefalia. La tríada típica de cefalea, náuseas y vómitos, así como papiledema, se asocia a **tumores en la línea media o infratentoriales**. Los dolores de cabeza asociados con los tumores cerebrales son a menudo de nueva aparición, persistentes (pero generalmente menos de 6 meses), asociados a hallazgos neurológicos (papiledema, cambios cognitivos-conductuales, convulsiones, déficits motores focales) y asociados a emesis, y se producen al despertar o al despertar al paciente del sueño. Los tumores infratentoriales causan trastornos del equilibrio, la marcha y la coordinación. La **torticolis** puede estar presente en casos de herniación de la amígdala cerebelosa. La visión borrosa, la diplopía y el nistagmo están asociados también a tumores infratentoriales. Los tumores del tronco encefálico pueden estar asociados a parálisis de la mirada, parálisis de pares craneales múltiples y déficits de primera motoneurona (p. ej., hemiparesia, hiperreflexia, clonus).

Los **tumores supratentoriales** se asocian con más frecuencia a debilidad motora focal, cambios sensitivos focales, trastornos del lenguaje,

convulsiones focales y asimetría de los reflejos. Los lactantes con tumores supratentoriales pueden presentar una preferencia prematura de las manos. Los **tumores de la vía óptica** se manifiestan por alteraciones visuales y/o oculomotoras aferentes, como disminución de la agudeza visual, pupila de Marcus Gunn (defecto pupilar aferente), nistagmo y/o defectos del campo visual. Los tumores de la región supraselar y de la región del tercer ventrículo pueden manifestarse inicialmente por **déficits neuroendocrinos**, como obesidad subaguda, velocidad de crecimiento lineal anómala, diabetes insípida, galactorrea, pubertad precoz, retraso puberal e hipotiroidismo. De hecho, los signos de disfunción endocrina preceden a los síntomas de disfunción neurooftalmológica en una media de 1,9 años, y su identificación

como signo posible de neoplasia hipotalámica o hipofisaria puede acelerar el diagnóstico y mejorar el pronóstico. El **síndrome diencéfálico**, que se manifiesta por retraso del crecimiento, emaciación a pesar de un consumo calórico normal y afecto inapropiadamente eufórico, se da en lactantes y niños pequeños con tumores en estas regiones. El **síndrome de Parinaud** se ve en tumores de la región pineal y se manifiesta por paresia de la mirada hacia arriba, tamaño pupilar reactivo a la acomodación pero no a la luz (pseudopupila de Argyll Robertson), nistagmo de convergencia o retracción y retracción del párpado. Los tumores de la médula espinal y la disseminación a la médula espinal de los tumores cerebrales pueden producir déficits de vías nerviosas largas motoras y/o sensitivas localizados a menudo por debajo de un nivel medular espinal específico, déficits intestinales y vesicales, y dolor de espalda o radicular. Los signos y síntomas de metástasis meníngeas de tumores cerebrales o leucemia son cefalea o dolor de espalda y síntomas por compresión de pares craneales o de raíces nerviosas raquídeas.

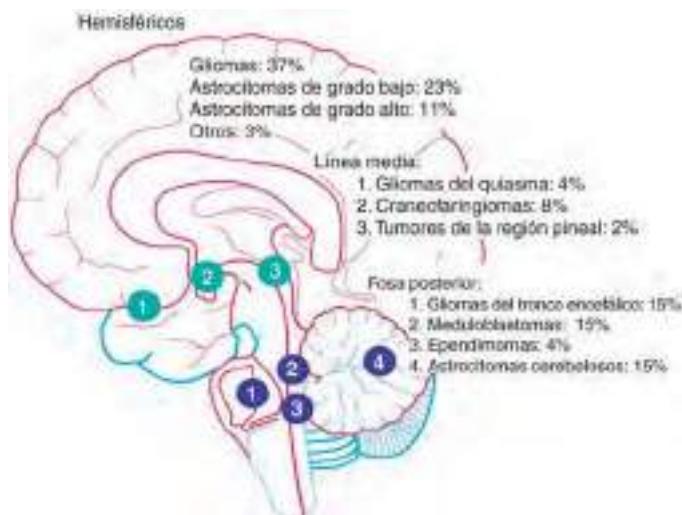


Fig. 524.2 Los tumores cerebrales en la infancia se localizan en cualquier región del sistema nervioso central. Se muestra la frecuencia relativa de tipos histológicos de tumores cerebrales y su distribución anatómica. (Reproducida de Albright AL: Pediatric brain tumors, CA Cancer J Clin 43:272-288, 1993.)

DIAGNÓSTICO

La evaluación de un paciente con sospecha de tumor cerebral es una emergencia. La evaluación inicial debe consistir en anamnesis completa, exploración física (incluida la oftalmológica) y valoración neurológica con pruebas de imagen. Para los tumores cerebrales primarios, la RM con y sin gadolinio es la prueba de neuroimagen más apropiada. Los tumores de la región hipofisaria/supraselar, vía óptica o infratentorial se definen mejor con RM que con TC. Los pacientes con tumores en la línea media y en la región hipofisaria/supraselar/quiasma óptico precisan una evaluación de una **disfunción neuroendocrina**. La exploración oftalmológica formal es útil en pacientes con tumores en la región de la vía óptica para comprobar la repercusión de la enfermedad en la función oculomotora, la agudeza visual y los campos de visión. Las regiones supraselar y pineal son zonas preferentes de tumores de células germinales (fig. 524.3). La medición de la gonadotropina coriónica humana β (β -hCG), de la α -fetoproteína (AFP) y de la fosfatasa alcalina placentaria tanto en suero como en orina puede ayudar a diagnosticar tumores de células germinales. En los tumores con propensión a diseminarse a las leptomeninges, como el meduloblastoma/TNEP, el ependimoma y los tumores de células germinales, está indicada la punción lumbar (PL) con análisis citológico del LCR. La PL está *contraindicada* en pacientes con hidrocefalia de diagnóstico reciente secundaria a obstrucción del flujo del LCR, en aquellos tumores que pueden producir desplazamiento de la línea media supratentorial y en todos los pacientes con tumores infratentoriales. La PL en estos pacientes puede causar herniación cerebral, con deterioro neurológico y muerte. Por tanto, en los niños con tumores intracraneales

Tabla 524.3 Tumores de la fosa posterior en la infancia

TUMOR	INCIDENCIA RELATIVA (%)	PRESENTACIÓN	DIAGNÓSTICO	PRONÓSTICO
Meduloblastoma	35-40	2-3 meses de cefaleas, vómitos, ataxia troncal	Masa en cuarto ventrículo con realce homogéneo o heterogéneo; puede estar diseminada	Supervivencia del 65-85%; depende del estadio/tipo; peor en lactantes (20-70%)
Astrocitoma cerebeloso	35-40	3-6 meses de ataxia de extremidades; cefaleas y vómitos secundarios	Masa en hemisferio cerebeloso, por lo general con componentes sólido (nódulo parietal) y quístico	Supervivencia del 90-100% en el tipo pilocítico con resección completa
Glioma del tronco encefálico	10-15	1-4 meses de visión doble, inestabilidad, debilidad y disfunción de par craneal, como debilidad facial, deglución alterada y anomalías oculomotoras	Masa con expansión difusa y realce parcial o mínimo en el 80%; en el 20% lesión tectal o cervicobulbar más focal	Mortalidad >90% en tumores difusos; mejor en localizados
Ependimoma	10-15	2-5 meses de inestabilidad, cefaleas, visión doble y asimetría facial	Por lo general, masa en el cuarto ventrículo con realce y predilección cerebelopontina	Supervivencia >75% si hay resección completa
Teratoide/rabdoide atípico	>5 (10-15% de tumores malignos del lactante)	Igual que en el meduloblastoma, pero principalmente en lactantes; a menudo se asocia a debilidad facial y estrabismo	Igual que en el meduloblastoma, pero a menudo con extensión más lateral	Supervivencia ≤20% en lactantes

Adaptada de Packer RJ, MacDonald T, Vezina G: Central nervous system tumors, Pediatr Clin North Am 55:121-145, 2008.

Tabla 524.4

Tumores cerebrales supratentoriales pediátricos con características clave en neuroimagen

TUMOR	CARACTERÍSTICAS CLAVE	TUMOR	CARACTERÍSTICAS CLAVE
TUMORES DE CÉLULAS GLIALES		TUMORES NEURONALES Y NEURONALES-GLIALES MIXTOS	
Astrocitoma pilocítico	Tumor primario más común en los niños Excelente pronóstico Quístico con nódulo mural o masa sólida con realce	Ganglioglioma	Más común en los lóbulos temporales Masas mixtas quísticas y sólidas con nódulo avídamente realzado Las calcificaciones son comunes
Astrocitoma difuso	Falta de un edema vasogénico significativo Mucho menos común en los niños que en los adultos Relativamente mal definido sin captación de contraste	Tumores infantiles desmoplásicos	Muy raro, normalmente a los 18 meses de edad o menos Predominantemente quístico con nódulos sólidos localizados cerca de la corteza Los componentes sólidos pueden mostrar valores bajos de CDA aunque sean benignos
Astrocitoma anaplásico	La desdiferenciación rara vez se ve en los niños Márgenes mal delimitados No hay hemorragia o necrosis	Tumores neuroepiteliales disembioplásicos	Con base cortical, favorece los lóbulos temporales 30% asociado a la displasia cortical Puede tener un aspecto burbujeante característico Rara vez puede tener un realce nodular o en forma de anillo
Glioblastoma	Normalmente no hay captación del contraste Raro en los niños Captación heterogénea Necrosis y edema peritumoral marcado Asociado con el complejo de esclerosis tuberosa		
Tumor subependimal de células gigantes	Captación ávida Prácticamente siempre en un ventrículo lateral cerca del foramen de Monro	TUMORES EMBRIONARIOS	
Xantoastrocitoma pleomorfo	Casi siempre supratentorial Los componentes sólidos muestran una captación ávida Ubicación periférica adyacente a la superficie meníngea	Tumores embrionarios no especificados de otra manera	Normalmente en niños <5 años de edad Grande al presentarse con poco edema circundante Realce del contraste intenso y heterogéneo Valores de CDA bajos
Tumores oligodendrogliales	Corteza expandida relativamente bien circunscrita El realce y la calcificación son menos comunes que en los adultos Se encuentra a menudo alto el VSC en tumores de bajo grado	Tumor rabdoide teratoide atípico	10% de los tumores del SNC en niños <12 meses de edad Neoplasias agresivas poco frecuentes Grande y predominantemente sólido con un mínimo edema Las calcificaciones, hemorragias y quistes son comunes Mejora de moderada a marcada y valores bajos de CDA
Ependimoma	La mitad de los tumores supratentoriales son parenquimatosos Mayor incidencia de quistes que los infratentoriales Calcificaciones, hemorragias y captación no homogénea Los valores de la CDA son generalmente más altos que los de los tumores embrionarios		
Glioma angiocéntrico	Lesiones corticales superficiales La hiperintensidad en T1 es una característica, pero poco frecuente Normalmente no hay captación del contraste		

CDA, coeficiente de difusión aparente; SNC, sistema nervioso central; VSC, volumen sanguíneo cerebral.

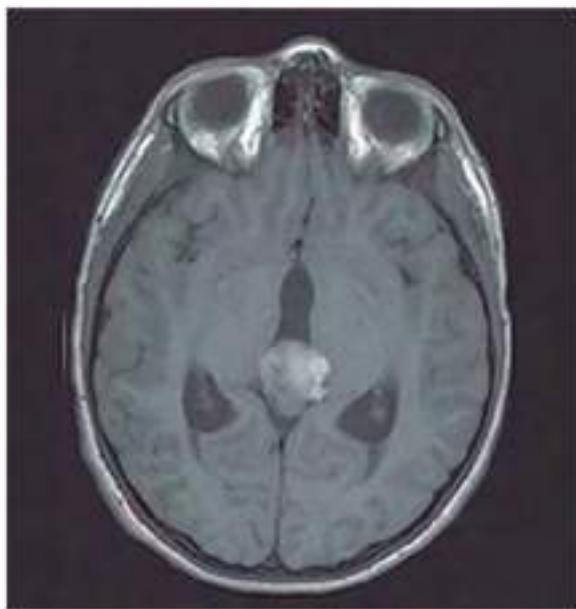
De Zamora C, Huisman TAGM, Izquierdo I: Supratentorial tumors in pediatric patients, *Neuroimaging Clin North Am* 27:39-67, 2017, pp. 55-56.

Fig. 524.3 Imagen axial de RM en T1 con gadolinio de un niño de 10 años con un tumor mixto de células germinales en la región pineal, con pubertad precoz, cefaleas y elevación de α -fetoproteína y de gonadotropina coriónica humana β en suero y en líquido cefalorraquídeo.

diagnosticados recientemente y signos de HIC, la PL se retrasa por lo general hasta la cirugía o la colocación de una derivación.

TUMORES ESPECÍFICOS

La tabla 524.5 nos proporciona una clasificación de los tumores del SNC.

Astrocitomas

Los astrocitomas son un grupo heterogéneo de tumores que representan aproximadamente el 40% de los cánceres pediátricos del SNC. Estos tumores se localizan en distintas regiones del SNC.

Los **astrocitomas de bajo grado (ABG)** son el grupo predominante de astrocitomas en la infancia, y se caracterizan por una evolución clínica lenta. El **astrocitoma pilocítico (AP)** es el astrocitoma más frecuente en los niños, supone aproximadamente el 20% de todos los tumores cerebrales. Si se aplican las características anatomoclínicas de la clasificación de la OMS, el AP se clasifica como un tumor de grado I. Aunque el AP puede localizarse en cualquier región del SNC, la localización típica es el cerebelo y la vía óptica (fig. 524.4). El hallazgo neurorradiológico característico, pero no exclusivo del AP, es la presencia de un nódulo que realza el contraste en el interior de la pared de una masa quística. Los hallazgos microscópicos son un aspecto bifásico de haces de tejido fibrilar compacto entremezclados con zonas esponjosas microquísticas. La presencia de **fibras de Rosenthal** (masas condensadas de filamentos gliales en las zonas compactas) con bajo potencial mitótico ayuda a hacer el diagnóstico. Un porcentaje pequeño de estos tumores pueden progresar con diseminación leptomeníngea, sobre todo los localizados en la región de la vía óptica, y de forma muy infrecuente presentan transformación maligna en un tumor más agresivo. Un hallazgo relativamente frecuente en pacientes con neurofibromatosis

Tabla 524.5 Clasificación de la OMS de tumores del sistema nervioso central (SNC)

TUMORES OLIGODENDROGLIALES Y ASTROCITOMA DIFUSO		TUMORES EMBRIONARIOS
Astrocitoma difuso, IDH mutante	9400/3	Meduloblastoma, genéticamente definido
Astrocitoma gemistocítico, IDH mutante	9411/3	Meduloblastoma, WNT activado
Astrocitoma difuso, tipo IDH salvaje	9400/3	Meduloblastoma, SHH activado y TP53 mutado
Astrocitoma difuso, NOS	9400/3	Meduloblastoma, SHH activado y TP53 salvaje
Astrocitoma anaplásico, IDH mutante	9401/3	Meduloblastoma, no WNT/no SHH
Astrocitoma anaplásico, tipo IDH salvaje	9401/3	Meduloblastoma, grupo 3
Astrocitoma anaplásico, NOS	9401/3	Meduloblastoma, grupo 4
Glioblastoma, tipo IDH salvaje	9440/3	Meduloblastoma, histológicamente definido
Glioblastoma de células gigantes	9441/3	Meduloblastoma, clásico
Gliosarcoma	9442/3	Meduloblastoma, dermoplásico/nodular
Glioblastoma epitelial	9440/3	Meduloblastoma, con nodularidad extensiva
Glioblastoma, mutante de IDH	9445/3*	Meduloblastoma, células grandes/anaplásico
Glioblastoma, NOS	9440/3	Meduloblastoma, NOS
Glioma de línea media difusa, H3 K27M mutante	9385/3*	Tumor embrionario con rosetas laminadas, C19MC alterado
Oligodendrogioma, mutante de IDH y codificado en 1p/19q	9450/3	Tumor embrionario con rosetas laminadas, NOS
Oligodendrogioma, NOS	9450/3	Medulopeptelioma
Oligodendrogioma anaplásico, mutante de IDH y codificado en 1p/19q	9451/3	Neuroblastoma del SNC
Oligodendrogioma anaplásico, NOS	9451/3	Ganglioneuroblastoma del SNC
Oligoastrocitoma, NOS	9382/3	Tumor embrionario del SNC, NOS
Oligoastrocitoma anaplásico, NOS	9382/3	Teratoide atípico/tumor rabdoide
OTROS ASTROCITOMAS		Tumor embrionario del SNC con características rabdoides
Astrocitoma pilocítico	9421/1	9478/3*
Astrocitoma pilomixoide	9425/3	9478/3
Astrocitoma subependimal de células gigantes	9384/1	9478/3
Xantoastrocitoma pleomórfico	9424/3	9500/3
Xantoastrocitoma pleomórfico anaplásico	9424/3	9490/3
TUMORES EPENDIMARIOS		9473/3
Subependimoma	9383/1	Teratoide atípico/tumor rabdoide
Ependimoma mixopapilar	9394/1	9508/3
Ependimoma	9391/3	Tumor embrionario del SNC con características rabdoides
Ependimoma papilar	9393/3	9508/3
Ependimoma de células claras	9391/3	9560/0
Ependimoma tanicítico	9391/3	9560/0
Ependimoma, fusión RELA positiva	9393/3*	9560/0
Ependimoma anaplásico	9392/3	9560/0
OTROS GLIOMAS		9560/0
Glioma cordoide del tercer ventrículo	9444/1	9560/0
Glioma angiocéntrico	9431/1	9560/0
Astroblastoma	9430/3	9560/0
TUMORES DEL PLEXO COROIDEO		9560/0
Papiloma del plexo coroideo	9390/0	9560/0
Papiloma atípico del plexo coroideo	9390/1	9560/0
Carcinoma del plexo coroideo	9390/3	9560/0
TUMORES NEURONALES Y MIXTOS NEURONALES-GLIALES		9560/0
Tumor neuroepitelial disembrioplásico	9413/0	9560/0
Gangliocitoma	9492/0	9560/0
Ganglioglioma	9505/1	9560/0
Ganglioglioma anaplásico	9505/3	9560/0
Gangliocitoma cerebeloso displásico (enfermedad de Lhermitte-Duclos)	9493/0	9560/0
Astrocitoma y ganglioglioma infantil desmoplásico	9412/1	9560/0
Tumor papilar glioneuronal	9509/1	9560/0
Tumor glioneuronal de formación de rosetas	9509/1	9560/0
Tumor glioneuronal leptomenígeo difuso		9560/0
Neurocitoma central	9506/1	9560/0
Neurocitoma extraventricular	9506/1	9560/0
Liponeurocitoma cerebeloso	9506/1	9560/0
Paraganglioma	8693/1	9560/0
TUMOR DE LA GLÁNDULA PINEAL		9560/0
Pineocitoma	9361/1	9560/0
Tumor pineal parenquimal de diferenciación intermedia	9362/3	9560/0
Pineoblastoma	9362/3	9560/0
Tumor papilar de la región pineal	9395/3	9560/0
TUMORES DE LOS NERVIOS CRANEALES Y PARAESPINALES		MENINGIOMAS
Schwannoma		Meningioma
Schwannoma celular		9530/0
Schwannoma plexiforme		9531/0
Schwannoma melanótico		9532/0
Neurofibroma		9532/0
Neurofibroma atípico		9532/0
Neurofibroma plexiforme		9532/0
Perineurioma		9532/0
Tumores de la vaina del nervio híbrido		9532/0
Tumor maligno de la vaina del nervio periférico		9532/0
Epitelioide MPNST		9532/0
MPNST con diferenciación perineural		9532/0
TUMORES MESENQUIMALES, NO MENINGOTELIALES		TUMORES MESENQUIMALES, NO MENINGOTELIALES
Tumor fibroso solitario/hemangiopericitoma**		Tumor fibroso solitario/hemangiopericitoma**
Grado 1		8815/0
Grado 2		8815/1
Grado 3		8815/3
Hemangioblastoma		9161/1
Hemangioma		9120/0
Hemangioendotelioma epitelial		9133/3
Angiosarcoma		9120/3
Sarcoma de Kaposi		9140/3
Sarcoma de Ewing/TNEP		9364/3
Lipoma		8850/0
Angiolipoma		8861/0
Hibernoma		8880/0
Liposarcoma		8850/3
Fibromatosis de tipo desmoide		8821/1

Tabla 524.5 Clasificación de la OMS de tumores del sistema nervioso central (SNC) (cont.)

Miofibroblastoma	8825/0	Linfoma anaplásico de células grandes, ALK positivo	9714/3
Tumor miofibrolástico inflamatorio	8825/1	Linfoma anaplásico de células grandes, ALK negativo	9702/3
Histiocitoma fibroso benigno	8830/0		
Fibrosarcoma	8810/3		
Sarcoma pleomórfico indiferenciado/histiocitoma fibroso maligno	8802/3		
Leiomiorama	8890/0		
Leiomiosarcoma	8890/3		
Rabdomiorama	8900/0		
Rabdomiosarcoma	8890/3		
Condroma	9220/0		
Condrosarcoma	9220/3		
Osteoma	9180/0		
Osteocondroma	9210/0		
Osteosarcoma	9180/3		
TUMORES MELANOCÍTICOS			
Melanocitosis menígea	8728/0		
Melanocitoma menígeo	8728/1		
Melanoma menígeo	8720/3		
Melanomatosis menígea	8728/3		
LINFOMAS			
Linfoma difuso de células B grandes del SNC	9680/3		
Linfomas del SNC asociados a la inmunodeficiencia			
Linfoma difuso de células B grandes relacionado con el SIDA			
Linfoma difuso de células B grandes positivo para el VEB, NOS			
Granulomatosis linfomatoide	9766/1		
Linfomas de células B de bajo grado del SNC			
Linfomas de células T y NK/T del SNC			
TUMORES HISTIOCÍTICOS			
Histiocitosis de células de Langerhans			9751/3
Enfermedad de Erdheim-Chester			9750/1
Xantogranuloma juvenil			
Sarcoma histiocítico			9755/3
TUMORES DE LAS CÉLULAS GERMINALES			
Germinoma			9064/3
Carcinoma embrionario			9070/3
Tumor del saco vitelino			9071/3
Coriocarcinoma			9100/3
Teratoma			9080/1
Teratoma maduro			9080/0
Teratoma inmaduro			9080/3
Teratoma con transformación maligna			9084/3
Tumor mixto de células germinales			9085/3
TUMOR DE LA REGIÓN SELAR			
Craneofaringioma			9350/1
Craneofaringioma adamantinomatoso			9351/1
Craneofaringioma papilar			9352/1
Tumor de células granulares de la región selar			9582/0
Pituitoma			9432/1
Oncocitoma de células fusiformes			8290/0
TUMORES METASTÁSICOS			

Los códigos morfológicos son de la *Clasificación Internacional de Enfermedades para la Oncología* (ICD-O) (742A). El comportamiento tumoral se codifica /0 para los tumores benignos; /1 para comportamiento no especificado, límite o incierto; /2 para carcinoma *in situ* y neoplasia intraepitelial de grado III; y /3 para tumores malignos. La clasificación se modifica con respecto a la anterior clasificación de la OMS, teniendo en cuenta los cambios en nuestra comprensión de estas lesiones. Las entradas en cursiva son provisionales, es decir, el Grupo de Trabajo de la OMS pensó que no había suficiente evidencia para reconocerlas como entidades de enfermedad distintas en este momento.

*Estos nuevos códigos fueron aprobados por el Comité CIIC/OMS para la CIE-O.

**Clasificación según la Clasificación de la OMS de Tumores de Tejidos Blandos y Huesos de 2013.

NOS, no se especifica lo contrario

Adaptada de Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK: World Health Organization histological classification of tumours of the central nervous system, 2016, International Agency for Research on Cancer, France.

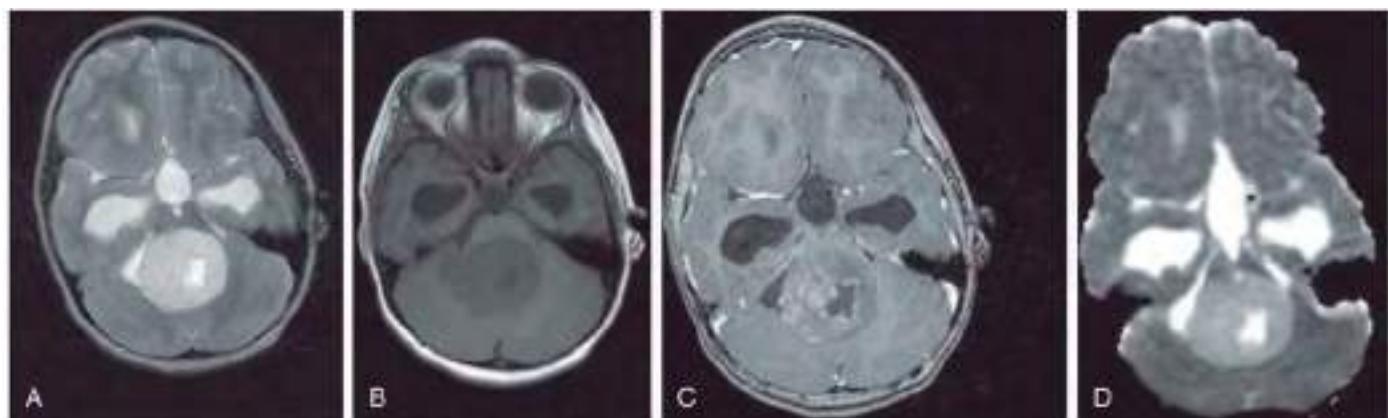


Fig. 524.4 Imágenes de RM en una niña de 5 años que presentaba dolor de cabeza y vómitos. Hay un tumor sólido de la línea media, con componentes quísticos que comprometen el vermis cerebeloso. En la imagen ponderada en T2 (**A**), en las imágenes ponderadas en T1 sin contraste (**B**) y con contraste (**C**), es difícil sugerir el diagnóstico correcto. Mirando el mapa del CDA (**D**), no se observa ninguna restricción, lo que es más coherente con un astrocitoma pilocítico. (De Lequin M, Hendrikse J: Advanced MR imaging in pediatric brain tumors, clinical applications, Neuroimaging Clin North Am 27:167-190, 2017, Fig. 1, p. 169.)

tipo 1 (incidencia del 15%) es la presencia de un AP del nervio óptico y de la región del quiasma óptico. El AP presenta activación de la vía MAPK en forma de fusión de *BRAF* o duplicación y de forma menos frecuente mutación de *BRAF* (*V600E*). Otros tumores infantiles de bajo grado con características clinicopatológicas parecidas a las del AP son el xantocitoma polimorfo, el astrocitoma polimixoide y el astrocitoma de células gigantes subependimario.

El segundo astrocitoma más frecuente es el **astrocitoma difuso (AD)**, que consiste en un grupo de tumores caracterizados por infiltración difusa

de células tumorales entremezclada con tejido nervioso normal. El AD representa el 15% de los tumores cerebrales, y junto con el de tipo fibrilar son los más comunes en niños. En el análisis histológico se observa que estos tumores de bajo grado tienen más celularidad, con pocas formas mitóticas, polimorfismo nuclear y microquistes. Pueden presentarse en cualquier lugar del SNC, con predilección por la localización supratentorial (fig. 524.5). El hallazgo de RM característico es la ausencia de realce con contraste. Las anomalías genéticas moleculares observadas en los AD son mutaciones de *P53* y sobreexpresión del receptor α del factor de crecimiento

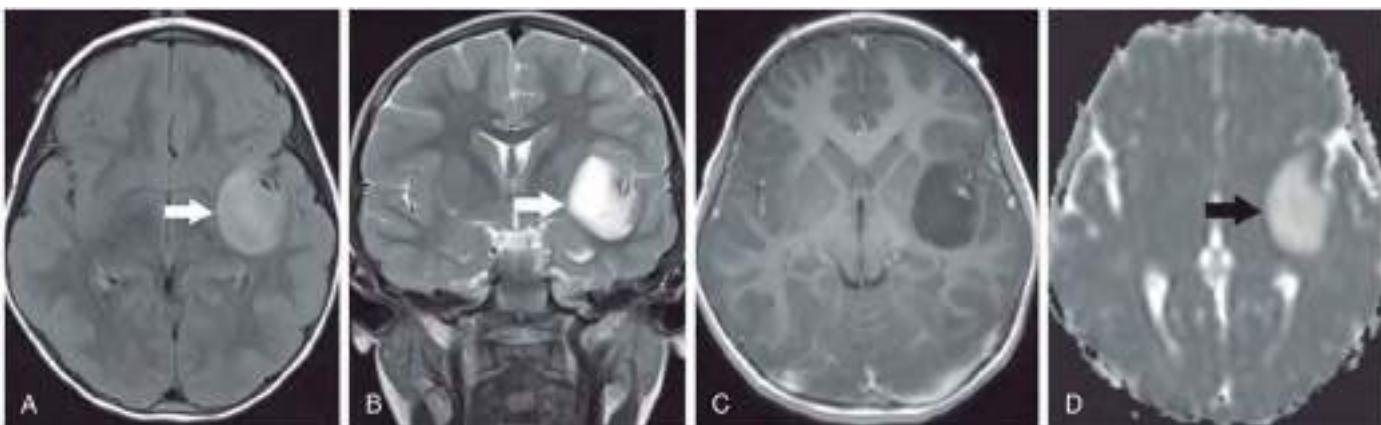


Fig. 524.5 Astrocitoma difuso. **A**, El FLAIR axial muestra una masa infiltrante y expansiva en la insula izquierda y el lóbulo temporal (flecha). **B**, La imagen de RM ponderada por T2 muestra que la lesión es muy brillante (flecha). **C**, La imagen de RM ponderada por el contraste axial T1 muestra que la masa es marcadamente hipointensa y no se realza. **D**, La masa tiene una señal alta en el mapa del coeficiente de difusión aparente, de acuerdo con su bajo grado. (De Zamora C, Huisman TAGM, Izbudak I: Supratentorial tumors in pediatric patients, Neuroimag Clin North Am 27:39-67, 2017, Fig. 4, p. 44.)

derivado de las plaquetas. La evolución de un AD a astrocitoma maligno se asocia a adquisición acumulativa de múltiples anomalías moleculares. Se ha detectado una sobreactivación de la vía MAPK en el AD en la forma de mutación de *BRAF* en *V600E* y duplicación de *FGFR1*.

El **astrocitoma pilomixoide** se localiza con más frecuencia en la región hipotalámica/quiasma óptico y tiene un riesgo alto de diseminación local y al LCR. Este astrocitoma afecta a niños y a lactantes. Se clasifica como tumor de grado II según la OMS.

El **enfoque clínico** de los ABG se centra en un método multifactorial que comprende cirugía como tratamiento principal además de radioterapia y quimioterapia. La resección quirúrgica completa consigue una supervivencia global (SG) del 80-100%. En pacientes con resección parcial, la SG es del 50-95%, según la localización anatómica del tumor. En los pacientes con resección parcial del tumor y estado neurológico estable, el método actual es hacer un seguimiento intensivo mediante exploración y pruebas de imagen. Si hay signos de progresión, puede estar indicada una segunda resección quirúrgica. En los pacientes en los que la segunda resección no ha sido factible o completa, es útil la radioterapia. La radioterapia se aplica al lecho tumoral con una dosis acumulativa total de 50-55 Gy. Las técnicas quirúrgicas modernas y las nuevas técnicas de radioterapia, como la radiación con haz de protones, pueden tener un efecto favorable en la supervivencia y en el resultado clínico de estos pacientes. El papel de la quimioterapia en el tratamiento de los ABG está evolucionando. Debido a los problemas de morbilidad por radioterapia en niños pequeños, se han evaluado varios protocolos de quimioterapia, especialmente en menores de 10 años. Es infrecuente una respuesta completa a la quimioterapia. Sin embargo, estos protocolos han logrado un control prolongado de la enfermedad en el 70-100% de los pacientes. Los pacientes con tumores en la línea media en la región hipotalámica/quiasma óptico evolucionan peor (fig. 524.6). En conjunto, los distintos protocolos de quimioterapia han permitido retrasar, o incluso evitar, la radioterapia. Los fármacos utilizados en quimioterapia, solos o combinados, son: carboplatino, vincristina, lomustina, procarbazina, temozolamida y vinblastina. La observación es el método apropiado de enfoque clínico en pacientes seleccionados con ABG biológicamente inactivos (neurofibromatosis tipo 1 y astrocitoma mesencefálico). Los *astrocitomas asociados a esclerosis tuberosa responden al everolímus* (inhibidor de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos mTOR).

Los **astrocitomas malignos** son mucho menos frecuentes en los niños y en los adolescentes que en los adultos, y representan el 7-10% de todos los tumores cerebrales en la infancia. Dentro de este grupo, el **astrocitoma anaplásico** (grado III de la OMS) (fig. 524.7) es más frecuente que el **glioblastoma multiforme** (grado IV de la OMS) (fig. 524.8). La histopatología del astrocitoma anaplásico muestra más celularidad que los ABG, con atipia celular y nuclear, y presencia de mitosis. Los hallazgos histopatológicos característicos en el glioblastoma multiforme son: celularidad densa, índice mitótico alto, proliferación microvascular y focos de necrosis tumoral. Los patrones de metilación del ADN en todo el genoma han identificado cinco subgrupos moleculares de glioma pediátrico de alto grado, estos subgrupos parecen tener distintos orígenes celulares y conductores biológicos.



Fig. 524.6 Imagen frontal con contraste con gadolinio de un astrocitoma pilocítico juvenil quístico en la región supraselar de un niño de 4 años con pérdida de visión y cefaleas.

Las alteraciones genéticas comunes incluyen mutaciones genéticas en la histona *H3.3* o *H3.1*, *P53* y *BRAF*, además de amplificaciones focales del oncogén (*PDGFRA* y *EGFR*) y eliminaciones de genes supresores de tumores (*CDKN2A* y *CDKN2B*).

Todavía no se han definido los métodos terapéuticos óptimos para los astrocitomas malignos. El tratamiento de referencia sigue siendo la resección quirúrgica seguida de radioterapia del campo afectado. Un estudio sobre el glioblastoma en adultos mostró mayor supervivencia con la temozolamida durante la radioterapia y después de esta que solo con radioterapia. Los métodos terapéuticos actuales incorporan fármacos antineoplásicos nuevos con radioterapia. La participación en un estudio clínico puede ser la mejor opción terapéutica en estos tumores en los que la terapia de referencia es poco efectiva. La inmunoterapia con linfocitos T receptores de antígenos químéricos que se dirigen al receptor de interleucina 13 del antígeno tumoral α parece ser prometedora como tratamiento para los glioblastomas.

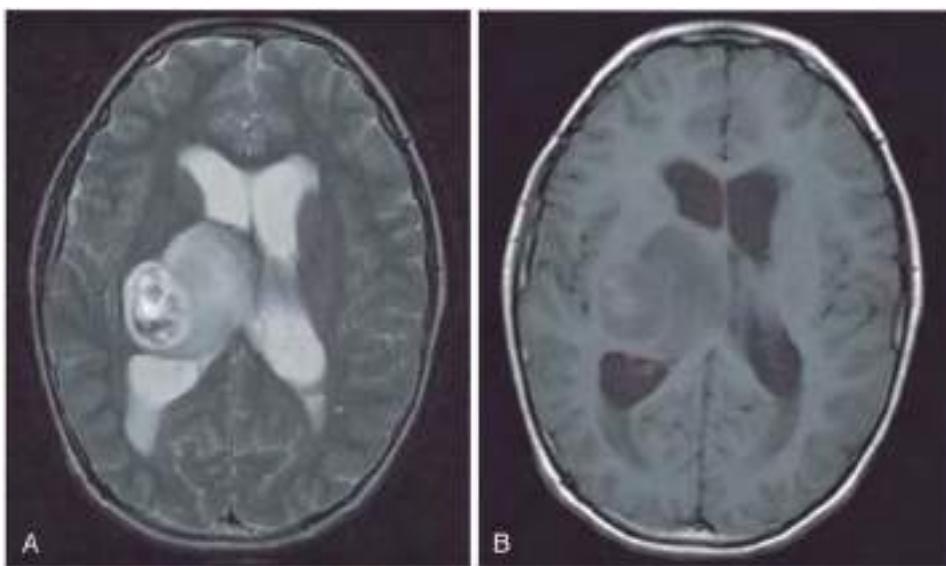


Fig. 524.7 A, Imagen axial de RM en T2 sin contraste de un astrocitoma de grado III en el tálamo derecho en la que se observa hiperintensidad difusa y una zona de formación de un quiste necrótico. B, Imagen axial de RM en T1 con gadolinio en la que se observa un ligero realce e hipodensidad del astrocitoma de grado III en el tálamo. Este niño de 14 años presentaba parestesias y debilidad en el brazo y en la pierna derechos y cefaleas en el lado derecho.

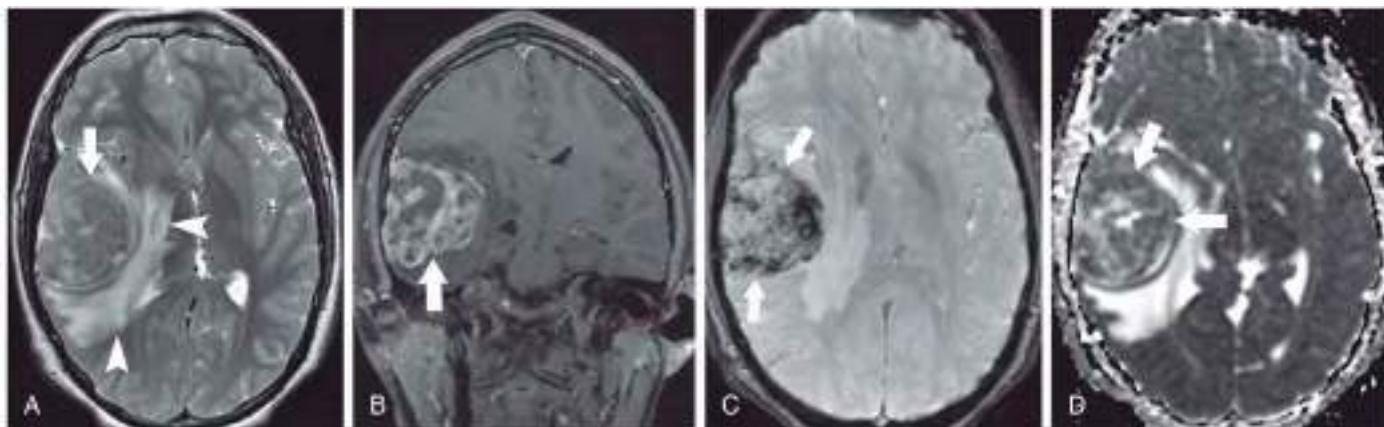


Fig. 524.8 Glioblastoma. A, La imagen de RM ponderada por T2 muestra una masa heterogénea que es predominantemente hipointensa en la corteza y está relativamente bien circunscrita (flecha). B, Imagen de RM ponderada por T1 poscontraste coronal heterogénea pero con un ávido realce en toda la masa (flecha). C, La imagen de RM axial muestra áreas de mayor susceptibilidad dentro del tumor causadas por la hemorragia (flechas). D, El mapa del coeficiente de difusión aparente muestra una señal baja dentro de la lesión, de acuerdo con la difusión restringida (flechas). (De Zamora C, Huisman TAGM, Izbudak I: Supratentorial tumors in pediatric patients, Neuroimag Clin North Am 27:39-67, 2017, Fig. 7, p. 47.)

Los **oligodendrogliomas** son tumores infrecuentes en la infancia. Estos tumores infiltrantes se localizan de manera predominante en la corteza cerebral y se originan en la sustancia blanca. A nivel histológico, los oligodendrogliomas consisten en células redondas con citoplasma escaso y microcalcificaciones. La observación de una **masa cortical calcificada** en la TC de un paciente con convulsiones es indicativa de oligodendrogioma. Los métodos terapéuticos son parecidos a los empleados en los astrocitomas infiltrantes.

Tumores ependimarios

Los tumores ependimarios se originan en el revestimiento ependimario del sistema ventricular. El **ependimoma** (grado II de la OMS) es el más frecuente, supone el 10% de los tumores en la infancia. Alrededor del 70% de los ependimomas en la infancia se localizan en la fosa posterior. La media de edad de los pacientes es de 6 años, con un 40% de los casos aproximadamente en menores de 4 años. La incidencia de diseminación leptomenigea se aproxima al 10%. La presentación clínica puede ser gradual y depende a menudo de la localización del tumor. La RM muestra un tumor circunscrito con patrones variables y complejos de realce

con gadolinio, con o sin estructuras quísticas (fig. 524.9). Por lo general, estos tumores no son invasivos, se extienden a la luz ventricular y/o desplazan estructuras normales, en ocasiones con una hidrocefalia obstructiva considerable. Las características histológicas son pseudorosetas perivasculares, rosetas ependimarias, morfología nuclear monomorfa y algunos focos de necrosis sin empalizada.

Otros subtipos histológicos son el **ependimoma anaplásico** (grado III de la OMS), mucho menos frecuente en la infancia y caracterizado por un índice mitótico alto y signos histológicos de proliferación microvascular y necrosis en pseudoempalizada. El **ependimoma mixopapilar** (grado I de la OMS) es un tumor de crecimiento lento originado en el filum terminal y en el cono medular, y puede ser un subtipo biológicamente diferente. Los estudios preliminares indican que existen subtipos de ependimoma genéticamente distintos, como refleja la asociación entre alteraciones en el gen *NF2* y el ependimoma medular espinal.

La cirugía es la modalidad terapéutica principal y la *extensión de la resección quirúrgica* es un factor pronóstico importante. Los otros dos factores pronósticos principales son: la edad, de manera que los niños más pequeños

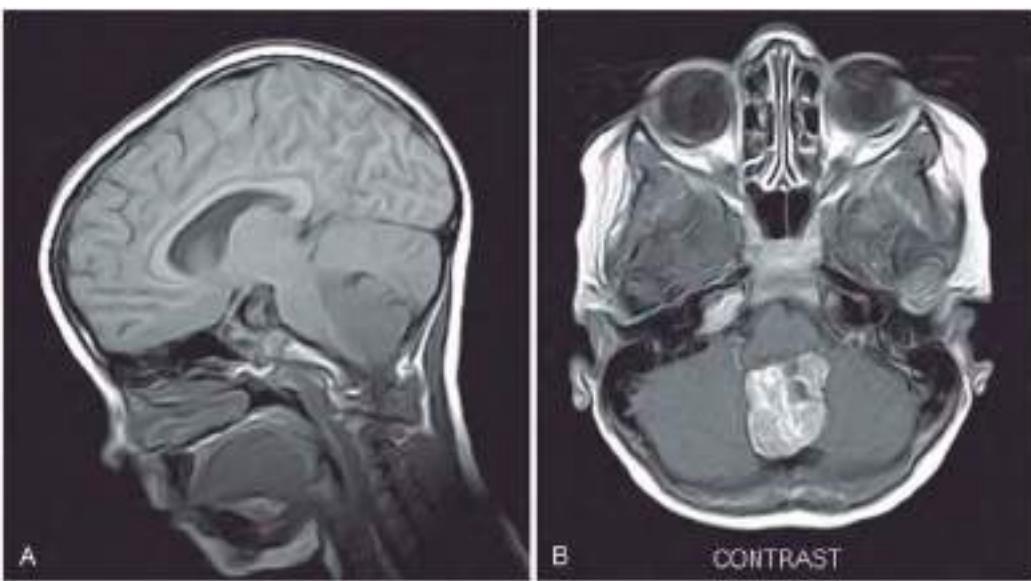


Fig. 524.9 A, Imagen sagital de RM en T1 de un paciente de 6 años con un ependimoma en la que se observa una masa hipointensa en el cuarto ventrículo que comprime el tronco encefálico. B, Imagen axial de RM en T1 con gadolinio de un ependimoma en la que se aprecia una masa con realce en el interior del cuarto ventrículo.

tienen peor pronóstico, y la localización del tumor, de modo que la localización en la fosa posterior, frecuente en los niños pequeños, se asocia a peor pronóstico. La cirugía como único tratamiento no suele ser curativa. La terapia multimodal con radioterapia y cirugía logra una supervivencia a largo plazo aproximadamente del 40% si se consigue una resección macroscópica total del ependimoma. La recidiva es predominantemente local. La utilidad de la quimioterapia en una terapia multimodal no está todavía clara. En la actualidad, la investigación se dedica a identificar la dosis de radiación óptima, aspectos quirúrgicos como las reintervenciones de inspección después de la quimioterapia y una evaluación adicional de los fármacos antineoplásicos antiguos y nuevos. Los patrones de metilación del ADN en todo el genoma han identificado nueve subgrupos moleculares en estos tumores, a través de tres compartimentos anatómicos: supratentorial (ST), fosa posterior (FP) y localizaciones espinales. Se han identificado dos subgrupos (A y B) de ependimoma de FP con características moleculares y clínicas distintas, y actualmente se está evaluando el uso de quimioterapia dirigida contra estos subtipos.

Tumores del plexo coroideo

Los tumores del plexo coroideo suponen el 2-4% de los tumores del SNC en la infancia. Son los tumores más frecuentes del SNC en menores de 1 año y suponen el 10-20% de los tumores del SNC en lactantes. Estos tumores son neoplasias epiteliales intraventriculares originadas en el plexo coroideo. Los niños presentan signos y síntomas de HIC. Los lactantes pueden presentar macrocefalia y déficits neurológicos focales. En los niños, la mayoría de estos tumores son supratentoriales en los ventrículos laterales.

El grupo de tumores del plexo coroideo comprende los **papilomas del plexo coroideo** (grado I de la OMS), los **papilomas del plexo coroideo atípicos** (grado II de la OMS) y los **carcinomas del plexo coroideo** (grado III de la OMS). El papiloma del plexo coroideo, el más frecuente de este grupo, es una lesión circunscrita con calcificación focal en las pruebas de neuroimagen. El carcinoma del plexo coroideo es un tumor maligno con potencial metastásico en vías del LCR. Este cáncer tiene las características histológicas siguientes: polimorfismo nuclear, índice mitótico alto, necrosis y alta densidad celular. La RM normalmente muestra una gran masa intraventricular e hiperdensa, que aumenta su captación con el contraste con edema peritumoral, hemorragia y hidrocefalia. El supresor tumoral p53 está crucialmente involucrado en la biología de este cáncer y puede contribuir al comportamiento agresivo del tumor. Los datos moleculares subclasifican los tumores del plexo coroideo en tres subgrupos distintos, con diferentes aberraciones moleculares y resultados clínicos. Estos tumores están asociados con el **síndrome de Li-Fraumeni**.

Después de una resección quirúrgica completa, la frecuencia de curación del papiloma del plexo coroideo se acerca al 100%, mientras que el porcentaje de curación del carcinoma del plexo coroideo es del 20-40%. Los estudios publicados indican que la radioterapia y/o la quimioterapia pueden llegar a controlar mejor la enfermedad en el carcinoma del plexo coroideo.

Tumores embrionarios

Los tumores embrionarios o **tumores neuroectodérmicos primitivos** (TNEP) son el grupo más frecuente de tumores *malignos* del SNC en la infancia y representan aproximadamente el 20% de los tumores del SNC pediátricos. Tienen potencial metastásico en el SNC y fuera de él. Este grupo comprende meduloblastoma, TNEP supratentorial, ependimoblastoma, medulopatelioma y tumor rabdoide/teratoide atípico, todos con una clasificación histológica de grado IV de la OMS.

El **meduloblastoma** supone el 90% de los tumores embrionarios del SNC y es un tumor cerebeloso que predomina en el sexo masculino, con una media de edad de 5-7 años (tabla 524.6). La TC y la RM ponen de manifiesto una masa realzada con contraste, sólida y homogénea en la fosa posterior que obstruye el cuarto ventrículo y produce hidrocefalia (fig. 524.10). Hasta el 30% de los pacientes con meduloblastoma presentan signos de diseminación leptomeníngea en las pruebas de neuroimagen. Entre los diversos tipos histológicos de este tumor, el más frecuente es una lámina monomorfa de células indiferenciadas clásicamente definidas como redondas, azules y pequeñas. La diferenciación neuronal es más frecuente en estos tumores y se caracteriza histológicamente por la presencia de rosetas de Homer Wright y por inmunopositividad para sinaptotifisina. La variante anaplásica suele ser más agresiva y puede estar asociada a peor pronóstico. Los pacientes presentan signos y síntomas de HIC (cefalea, náuseas, vómitos, cambios del estado mental e hipertensión) y de disfunción cerebelosa (ataxia, desequilibrio y dismetría). La evaluación clínica de estadificación comprende RM del encéfalo y la médula espinal, tanto preoperatoria como postoperatoria, y PL después de corregir la HIC. El sistema de **estadificación de Chang**, basado originalmente en información quirúrgica, se ha modificado para incorporar información de neuroimagen para identificar las categorías de riesgo. Las características clínicas con relevancia pronóstica uniforme son: edad en el momento del diagnóstico, extensión de la enfermedad y extensión de la resección quirúrgica. Los pacientes menores de 4 años tienen peor pronóstico, en parte por una incidencia más alta de enfermedad diseminada en el momento de la presentación y por los métodos terapéuticos menos intensivos utilizados en el pasado. Los pacientes con enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico (M mayor de 0), incluidos los que tengan solo resultado citológico positivo en LCR (M1), tienen un pronóstico mucho

Tabla 524.6 Resumen de los diagnósticos más comunes de meduloblastoma integrado, con sus correlatos clínicos

PERFIL GENÉTICO	HISTOLOGÍA	PRONÓSTICO
Meduloblastoma, WNT activado	Clásico	Tumor de bajo riesgo; se encuentra morfología clásica en casi todos los tumores con WNT activado
	Células grandes/anaplásico (muy raro)	Tumor con clinicopatología de significado incierto
Meduloblastoma, SHH activado, TP52 mutado	Clásico	Tumor de alto riesgo poco común
	Células grandes/anaplásico Dermoplásico/nodular (muy raro)	Tumor de alto riesgo; prevalente en niños de entre 7-17 años Tumor con clinicopatología de significado incierto
Meduloblastoma, SHH activado, TP53 salvaje	Clásico	Tumor de riesgo estándar
	Células grandes/anaplásico Dermoplásico/nodular Nodularidad extensa	Tumor con clinicopatología de significado incierto Tumores de bajo riesgo en lactantes; prevalentes en lactantes y adultos Tumores de bajo riesgo en lactantes
Meduloblastoma, no WNT/no SHH, grupo 3	Clásico	Tumor de riesgo estándar
	Células grandes/anaplásico	Tumor de alto riesgo
Meduloblastoma, no WNT/no SHH, grupo 4	Clásico	Tumores de riesgo estándar; se encuentra morfología clásica en la mayoría de tumores del grupo 4
	Células grandes/anaplásico	Tumores con clinicopatología de significado incierto

Adaptada de Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK: *World Health Organization histological classification of tumours of the central nervous system*, 2016, International Agency for Research on Cancer, France.

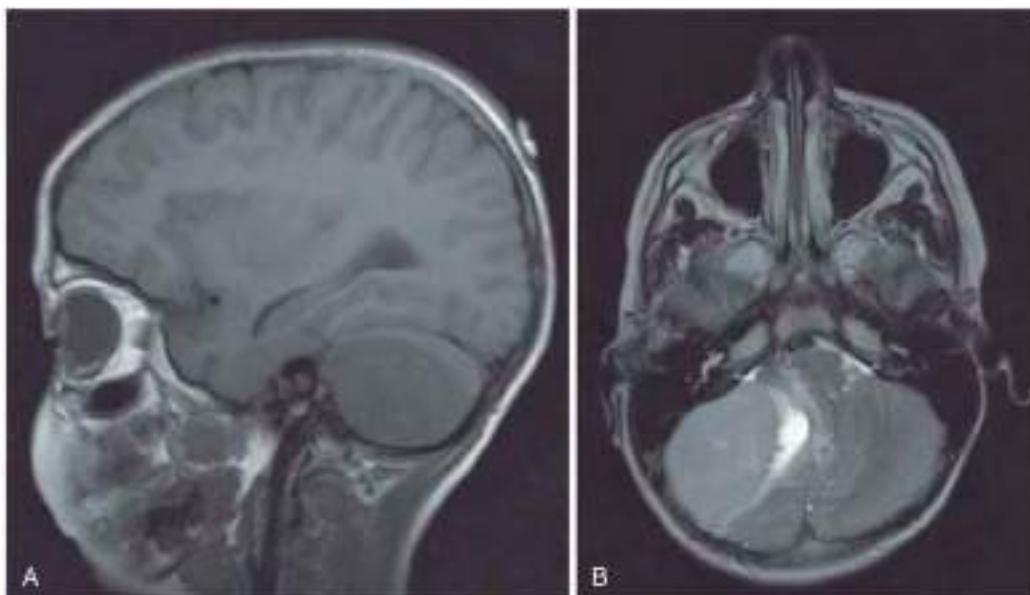


Fig. 524.10 A, Imagen sagital de RM en T1 con una masa hipointensa en el hemisferio cerebeloso de un niño de 6 años con una variante desmoplásica de meduloblastoma. B, La imagen de RM axial en T2 del mismo niño muestra una masa hiperintensa en el hemisferio cerebeloso.

peor que los que no presentan diseminación (M0). Del mismo modo, los pacientes con enfermedad residual macroscópica después de la cirugía tienen peor pronóstico que aquellos en los que la cirugía logra una resección macroscópica total de la enfermedad.

Los estudios citogenéticos y genéticos moleculares han detectado varias anomalías en el meduloblastoma. La más frecuente son las delecciones del cromosoma 17p, presentes en el 30-40% de los pacientes. Estas delecciones no se asocian a mutaciones P53. Se ha observado que varias vías de señalización están activas en los meduloblastomas, como la vía sonic hedgehog (SHH), asociada predominantemente a las variantes desmoplásicas, y la vía WNT, que puede estar presente hasta en el 15% de los pacientes y se asocia a más supervivencia. Los estudios genómicos de integración han identificado recientemente al menos cuatro subgrupos moleculares diferentes de meduloblastoma (WNT, SHH, grupo 3 y grupo 4) con espectros transcripcionales, citogenéticos y mutacionales muy discriminados, además de características personales de los pacientes y evoluciones clínicas divergentes. Estos grupos pronósticos deben confirmarse en estudios prospectivos más amplios, aunque el grupo WNT tiene los resultados más favorables.

El tratamiento del meduloblastoma es multimodal, con la cirugía como punto de partida. El meduloblastoma es sensible tanto a la quimioterapia

como a la radioterapia. Los avances tecnológicos en neurocirugía, neuro-radiología y radioterapia, y la confirmación de la quimioterapia como modalidad efectiva, han logrado una respuesta global favorable en el 60-70% de los pacientes. La radioterapia convencional en un meduloblastoma de riesgo normal incluye irradiación cerebroespinal con una dosis acumulada total de 24 Gy y una dosis acumulada de 50-55 Gy en el lecho tumoral. La irradiación cerebroespinal a estas dosis en menores de 3 años provoca secuelas neurológicas severas, como microcefalia, incapacidad de aprendizaje, deterioro cognitivo, disfunción neuroendocrina (fallo de crecimiento, hipotiroidismo, hipogonadismo y ausencia/retraso de la pubertad) y segundos tumores. Del mismo modo, en los niños mayores puede provocar secuelas severas, como incapacidad de aprendizaje, disfunción neuroendocrina y/o segundos tumores.

Estas observaciones han permitido establecer los siguientes grupos de tratamiento: 1) pacientes menores de 3 años, 2) pacientes con riesgo normal mayores de 3 años con resección quirúrgica total sin diseminación de la enfermedad (M0) y 3) pacientes de riesgo alto mayores de 3 años con diseminación de la enfermedad (M mayor de 0) y/o enfermedad residual macroscópica después de la cirugía. Con este **enfoque terapéutico basado en el riesgo**, los niños con meduloblastoma de riesgo alto reciben radioterapia

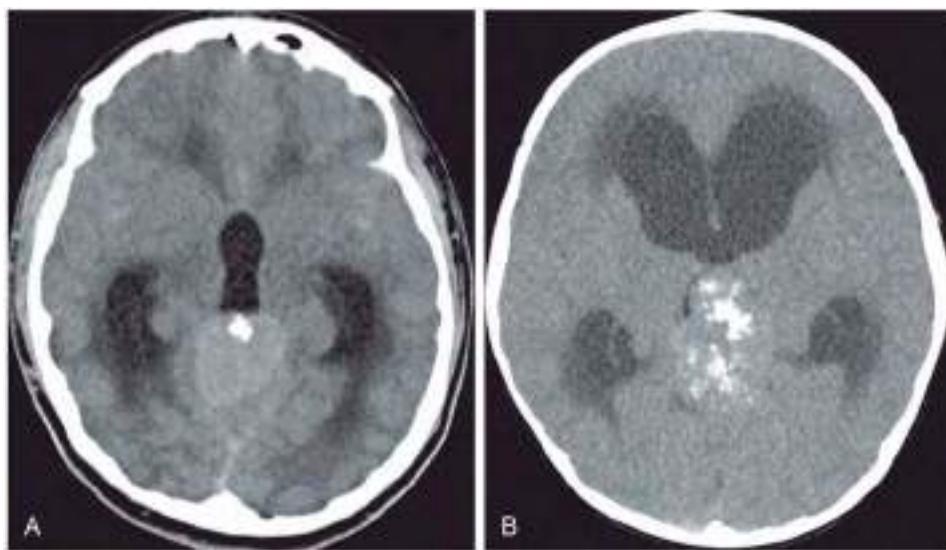


Fig. 524.11 Patrón de calcificación del tumor de células germinales y del pineoblastoma. **A**, Tumor de células germinales con aumento de la calcificación dentro de la glándula pineal por el tumor. **B**, Pineoblastoma con explosión de calcificación a lo largo de la periferia del tumor. (De Tamrazi B, Nelson M, Bluml S: Pineal region masses in pediatric patients, Neuroimaging Clin North Am 27:85-97, 2017, Fig. 3, p. 88.)

cerebroespinal a dosis altas (36 Gy) combinada con quimioterapia durante la radioterapia y después de esta. Dado que la dosis de radioterapia depende de la estratificación del riesgo, es fundamental una estadificación completa con RM de la columna vertebral antes de iniciar el tratamiento para aumentar las probabilidades de supervivencia.

El tratamiento de los niños pequeños (normalmente menores de 3 años) consiste en quimioterapia a dosis altas con reinfusión de células madre periféricas para evitar la radioterapia. La SG en los niños con meduloblastoma sin metástasis y resección tumoral macroscópica total se aproxima al 85%. La presencia de un tumor residual macroscópico (supervivencia del 56%) o metástasis (supervivencia del 38%) implica mal pronóstico. Se está evaluando la clasificación molecular para estratificar los grupos de riesgo y adaptar la terapia en consecuencia. Los tumores del subgrupo WNT y del grupo 4 no metastásicos son reconocidos como tumores de bajo riesgo que pueden cumplir los requisitos para una terapia reducida. Los grupos de alto riesgo se han definido como pacientes con SHH metastásico o tumores del grupo 4, en los que se está perfilando la intensificación del tratamiento.

Los **tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales (TNEPS)** suponen el 2-3% de los tumores cerebrales de la infancia, principalmente en niños durante la primera década de la vida. Estos tumores tienen características histológicas parecidas al meduloblastoma y están formados por células neuroepiteliales poco diferenciadas o indiferenciadas. En el pasado, los pacientes con TNEPS tenían peor pronóstico que los pacientes con meduloblastoma después de una terapia multimodal. En los estudios clínicos recientes, los niños con TNEPS son considerados un grupo de riesgo alto y tratados con quimioterapia a dosis altas y radioterapia cerebroespinal.

El **tumor rabdoide/teratoide atípico** es un cáncer embrionario muy agresivo que predomina en menores de 5 años y que puede localizarse en cualquier región del neuroeje. La histología muestra un patrón heterogéneo de células, con células rabdoídes que expresan antígeno de membrana epitelial y antígeno de neurofilamento. El patrón citogenético característico es una delección parcial o completa del cromosoma 22q11.2 asociada a una mutación en el gen *INI1*. La relación entre esta mutación y la oncogénesis es dudosa. Aunque el pronóstico global es malo, la quimioterapia intensiva y una quimioterapia a altas dosis con rescate con células madre han mostrado una tendencia a la mejora de la supervivencia. Esta tendencia se nota más en los pacientes que se someten a una resección completa del tumor y a radiación focal. Datos más recientes sugieren ahora tres subtipos moleculares dentro de este tumor, y la respuesta favorable que se observa en algunos pacientes reafirma la heterogeneidad molecular entre los tumores.

Tumores del parénquima pineal

Los tumores del parénquima pineal son los cánceres más frecuentes en la región pineal después de los tumores de células germinales. Pertenece a

este grupo el **pineoblastoma** (fig. 524.11), que predomina en la infancia, el **pineocitoma** y los **tumores parenquimatosos pineales mixtos**. El tratamiento de este grupo de enfermedades es multimodal. Un problema considerable es la localización de estas masas y las posibles complicaciones de la intervención quirúrgica. Gracias a los avances en la técnica neuroquirúrgica y en la tecnología quirúrgica, la morbilidad asociada al tratamiento ha disminuido mucho. La biopsia estereotáctica de estos tumores puede ser adecuada para hacer el diagnóstico. Sin embargo, hay que valorar una resección completa de la lesión antes de aplicar un tratamiento adicional. El pineoblastoma, la variante más maligna, se considera un subgrupo de TNEPS en la infancia. Los protocolos de quimioterapia contienen cisplatino, ciclofosfamida, etopósido (VP-16), vincristina y/o lomustina. Los datos indican que la supervivencia lograda mediante quimioterapia y radioterapia combinada en los TNEPS de la región pineal se aproxima al 70% a los 5 años, parecida a la del meduloblastoma. El pineocitoma se trata por lo general mediante resección quirúrgica.

Craneofaringioma

El craneofaringioma (CF; grado I de la OMS) es un tumor frecuente en la infancia que representa el 7-10% de todos los tumores en la infancia. Se han identificado dos subtipos histológicos, CF **adamantinomatoso** y CF **papilar**, cada uno con un origen y unas alteraciones genéticas específicas. Las mutaciones *BRAF V600E* se encontraron exclusivamente en el subgrupo del CF papilar, que es un tipo común en adultos, mientras que las mutaciones *CTNNB1* se detectaron exclusivamente en el CF adamantinomatoso, que es común en niños. Los niños con CF presentan con frecuencia anomalías endocrinas (fallo de crecimiento y retraso de la maduración sexual) y/o cambios visuales (disminución de la agudeza o anomalías del campo visual). Estos tumores suelen ser grandes y heterogéneos, con componentes sólido y quístico, localizados en la región supraselar. Son poco invasivos, se adhieren al parénquima cerebral adyacente y engloban estructuras cerebrales normales. La RM demuestra el tumor sólido con estructura quística que contiene líquido de densidad intermedia, y la TC puede mostrar calcificaciones (fig. 524.12). La cirugía es el tratamiento principal y la resección macroscópica total es curativa. Existe controversia respecto a la utilidad relativa de la cirugía y de la radioterapia en tumores grandes y complejos. Debido a su localización anatómica, el CF y su tratamiento producen una morbilidad considerable (panhipopituitarismo, fallo de crecimiento, pérdida visual). La quimioterapia no es efectiva en el CF.

Tumores de células germinales

Los tumores de células germinales del SNC forman un grupo heterogéneo y aparecen principalmente en la infancia con predominio en las estructuras de la línea media de las regiones pineal y supraselar (v. figs. 524.3 y 524.11). Representan el 3-5% de los tumores cerebrales pediátricos. La incidencia máxima de los tumores de células germinales se produ-

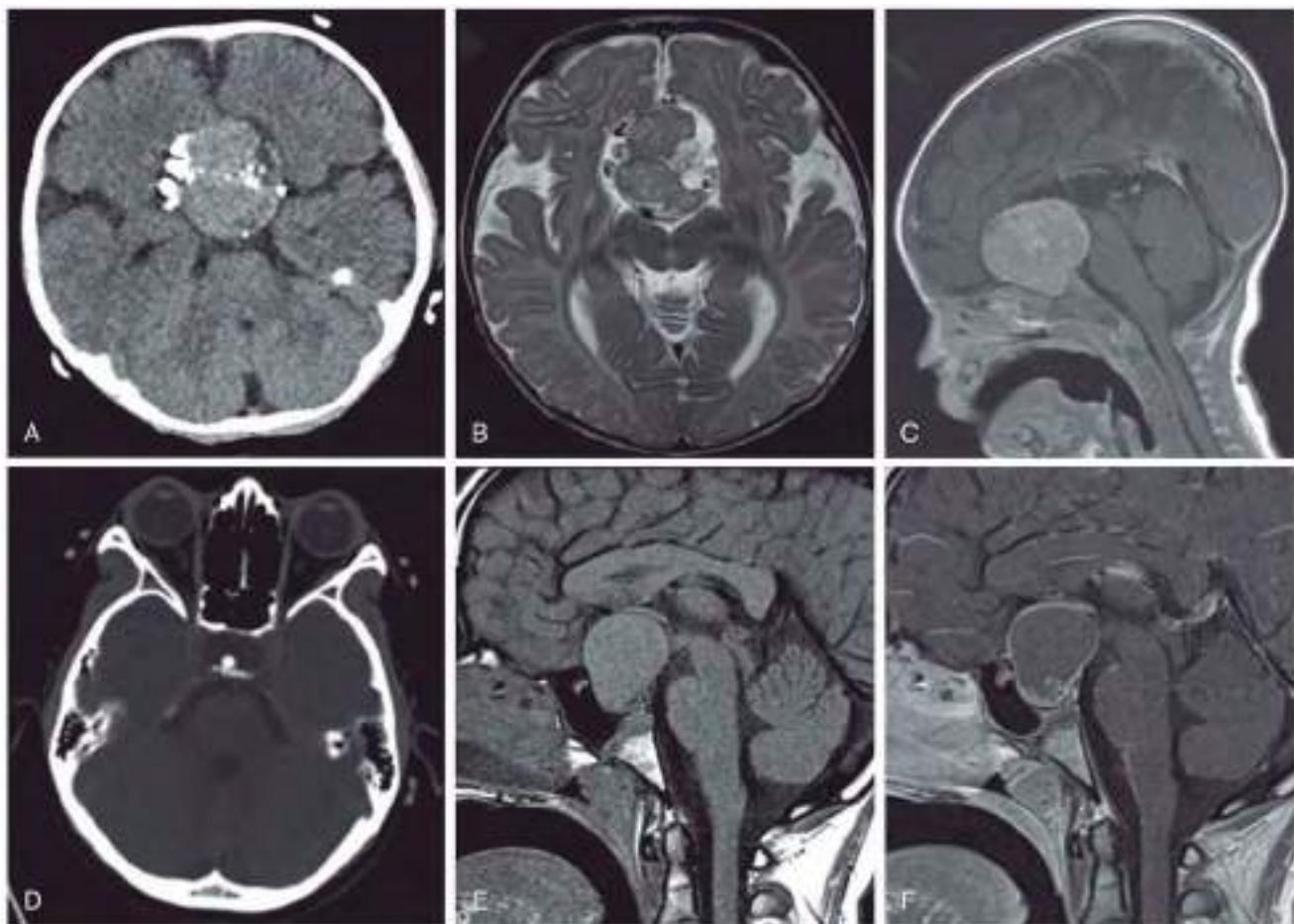


Fig. 524.12 Dos pacientes con craneofaringioma. A-C, El primer paciente tiene una masa predominantemente sólida sellar-supraselar con calcificaciones internas, que se ven mejor en la imagen axial de la TC (A). La masa en T2 es predominantemente de isointensa a hipointensa y hay pocos componentes quísticos hiperintensos T2 a lo largo de la zona izquierda de la masa (B). Los componentes sólidos muestran captación (C). D-F, El segundo paciente tiene una masa sellar-supraselar predominantemente quística con calcificación interna (D), hiperintensidad en T1 intrínseca del contenido del quiste (E) y un fino borde de realce poscontraste (F). Ambas lesiones provocan un desplazamiento posterior y superior del quiasma óptico. (De Seeburg DP, Dremmen MHG, Huisman TAGM: Imaging of the sella and parasellar region in the pediatric population, Neuroimaging Clin N Am 27:99-121, 2017, Fig. 2, p. 103.)

ce en niños de 10-12 años. En conjunto, existe predominio masculino, aunque los tumores supraselares son mayoritarios en el sexo femenino. Los tumores de células germinales son multifocales en el 5-10% de los pacientes. Este grupo de tumores es mucho más prevalente en asiáticos que en europeos. Puede haber retrasos diagnósticos, ya que estos tumores tienen una evolución especialmente lenta. El síntoma inicial puede ser poco llamativo. Igual que los tumores de células germinales periféricos, el análisis de los niveles de AFP y β -hCG pueden ser útiles para hacer el diagnóstico y monitorizar la respuesta terapéutica. Se recomienda una biopsia quirúrgica para hacer el diagnóstico; sin embargo, en los tumores de células germinales *germinomas secretores* y *no germinomatosos*, el diagnóstico puede hacerse ante una elevación de los marcadores proteínicos. Las medidas terapéuticas de los tumores de células germinales no germinomatosos y de los germinomas son diferentes. La supervivencia en los pacientes con germinoma puro supera un 90%. El tratamiento posquirúrgico de los germinomas puros es controvertido respecto a la utilidad de la quimioterapia y la radioterapia. Los estudios clínicos han investigado el uso de quimioterapia y la reducción de la radioterapia y el campo después de la cirugía en germinomas puros. El tratamiento de los tumores de células germinales no germinomatosos es más agresivo, mediante combinación de protocolos de quimioterapia intensivos con radioterapia cerebroespinal. Las tasas de supervivencia de los pacientes con tumores no germinomatosos de la célula germinal son bastante más bajas que las de los pacientes con germinomas, del 40-75% a 5 años. Los estudios han mostrado el efecto favorable de dosis altas de quimioterapia con rescate de células madre de sangre periférica.

Tumores del tronco encefálico

Los tumores del tronco encefálico forman un grupo heterogéneo y suponen el 10-15% de los tumores primarios del SNC en la infancia. El pronóstico depende de la localización del tumor, de las características de imagen y del estado clínico del paciente. Los pacientes con estos tumores pueden presentar debilidad motora, disfunción de pares craneales, disfunción cerebelosa y/o signos de HIC. Basándose en la evaluación de la RM y en los hallazgos clínicos, estos tumores pueden clasificarse en cuatro tipos: **focal** (5-10% de los pacientes), **exofítico dorsal** (5-10%), **cervicomедular** (5-10%) y **glioma pontino intrínseco difuso** (GPID) (70-85%) (fig. 524.13). El tratamiento principal de los tumores focales y exofíticos dorsales es la resección quirúrgica, que consigue un pronóstico favorable. En el análisis histológico, estos dos grupos son por lo general gliomas de grado bajo. Debido a su localización, los tumores cervicomедulares pueden ser inoperables pero sensibles a la radioterapia. Los GPID, caracterizados por el glioma pontino infiltrante de grado II-IV, se asocian a un pronóstico muy malo, con independencia del diagnóstico histológico. Estos tumores son inoperables. La biopsia en niños en los que la RM muestra un GPID es controvertida y no se recomienda a menos que existan hallazgos atípicos en la radiografía que haga que se sospeche otro diagnóstico, como infección, malformación vascular, trastorno de la mielinización o tumor metastásico. Estudios recientes han desentrañado la composición genética única de este cáncer cerebral mortal, casi un 80% alberga mutaciones en la histona H3.3 o H3.1 (H3-K27M) y un 20% mutaciones que afectan al gen del receptor de activina (ACVR1). Ahora se han identificado tres subgrupos molecularmente distintos: H3-K27M, silencioso, y MYCN. El tratamiento habitual ha sido la radioterapia, y la mediana



Fig. 524.13 Imagen sagital de RM en T2 de un glioma pontino infiltrante difuso en una niña de 5 años con cefaleas, parálisis facial izquierda y letargo.

de supervivencia con este tratamiento es de 12 meses como máximo. El tratamiento con quimioterapia, como quimioterapia a dosis alta con rescate de células madre de sangre periférica, no ha mejorado la supervivencia en este grupo de pacientes. El tratamiento actual comprende una evaluación de fármacos en fase de investigación solos o combinados con radioterapia, parecido al utilizado en los gliomas malignos.

Tumores metastásicos

La diseminación de otros cánceres de la infancia al cerebro es infrecuente. La leucemia linfoblástica aguda y el linfoma no Hodgkin de la infancia pueden diseminarse a las leptomeninges, causando síntomas de hidrocefalia comunicante. Pueden formarse **cloromas**, acumulaciones de células de leucemia mieloide, y pueden darse a lo largo del neuroeje. Son infrecuentes las metástasis parenquimatosas cerebrales de linfoma, neuroblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma y sarcoma renal de células claras. El tratamiento se basa en el diagnóstico histológico específico y puede incluir radioterapia, quimioterapia intratecal y quimioterapia sistémica. El **meduloblastoma** es el tumor cerebral de la infancia que con más frecuencia produce metástasis fuera del sistema nervioso. Son menos frecuentes las metástasis extraneurales de glioma maligno, TNEP y ependimoma. Las derivaciones ventriculoperitoneales permiten las metástasis extraneurales, principalmente dentro de la cavidad peritoneal, pero también sistémicas.

COMPLICACIONES Y TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

Los datos del programa del NCI SEER indican que más del 70% de los pacientes con tumores cerebrales en la infancia consigue una supervivencia prolongada. Al menos el 50% de estos supervivientes presenta problemas crónicos como consecuencia directa de sus tumores y del tratamiento. Estos problemas son déficits neurológicos crónicos (p. ej., anomalías motoras y sensitivas focales), trastornos convulsivos, déficits neurocognitivos (p. ej., retrasos del desarrollo, incapacidad de aprendizaje) y deficiencias neuroendocrinas (p. ej., hipotiroidismo, fallo de crecimiento, retraso/ausencia de la pubertad). Estos pacientes tienen también un riesgo considerable de segundos tumores. Las medidas de soporte multidisciplinarias en niños con tumores cerebrales durante el tratamiento y después de este pueden ayudar a mejorar el pronóstico definitivo. Un tratamiento adecuado de las convulsiones, la fisioterapia, el tratamiento endocrino con hormona de crecimiento y terapia sustitutiva tiroidea, los programas educativos individualizados y las intervenciones de orientación profesional pueden mejorar la calidad de vida de los supervivientes de un tumor cerebral en la infancia.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 525

Neuroblastoma

Douglas J. Harrison y Joann L. Ater

Los neuroblastomas son cánceres embrionarios del sistema nervioso simpático periférico con una presentación y una evolución clínica heterogéneas, desde tumores que presentan una remisión espontánea hasta tumores muy agresivos que no responden a tratamiento multimodal intensivo. Las causas son desconocidas en la mayoría de los pacientes. Los avances en el tratamiento de los niños con estos tumores han mejorado los resultados, aunque todavía muchos con formas agresivas de neuroblastoma sucumben a su enfermedad a pesar del tratamiento intensivo.

EPIDEMIOLOGÍA

El neuroblastoma es el tumor sólido extracranial más común en los niños y el cáncer diagnosticado con más frecuencia en lactantes. En Estados Unidos se diagnostican 600 casos aproximadamente cada año, lo que supone el 8-10% de los cánceres de la infancia y un tercio de los cánceres en lactantes. El neuroblastoma es responsable de más del 15% de la mortalidad por cáncer en los niños. La mediana de edad de los niños en el momento del diagnóstico de neuroblastoma es de 22 meses y el 90% de estos cánceres se diagnostican en menores de 6 años. La incidencia es ligeramente más alta en el sexo masculino y en población caucásica.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los neuroblastomas, originados en células de la cresta neural primordial, forman un espectro con grados variables de diferenciación neural, desde tumores con células redondas pequeñas indiferenciadas principalmente (neuroblastoma) hasta tumores formados por estroma schwanniano maduro y en maduración con células ganglionares (ganglioneuroblastoma o ganglioneuroma). Estos tumores pueden parecerse a otros **tumores de células azules redondas pequeñas**, como el rabdomiosarcoma, el sarcoma de Ewing y el linfoma no Hodgkin. El pronóstico de los niños con neuroblastoma varía según las características histológicas del tumor, como la presencia y cantidad de estroma schwanniano, el grado de diferenciación celular tumoral y el índice de mitosis-cariorrexis.

PATOGENIA

La etiología del neuroblastoma se desconoce en la mayoría de los casos. El neuroblastoma familiar representa el 1-2% de todos los casos, se asocia a menor edad en el momento del diagnóstico y está ligado a mutaciones en los genes *PHOX2B* y *ALK*. También se ha identificado el gen *BARD1* como factor genético principal que contribuye al riesgo de neuroblastoma. El neuroblastoma se asocia a otros trastornos de la cresta neural, como enfermedad de Hirschsprung, síndrome de hipoventilación central y neurofibromatosis tipo I, y posiblemente a malformaciones cardiovasculares congénitas (tabla 525.1). Los niños con síndrome de Beckwith-Wiedemann y hemihipertrofia tienen también una incidencia más alta de neuroblastoma. El aumento de la incidencia de neuroblastoma se asocia a ciertas exposiciones químicas laborales maternas y paternas, agricultura y profesiones relacionadas con la electrónica, aunque no se ha comprobado que una exposición ambiental determinada cause directamente neuroblastoma.

Las características genéticas de los neuroblastomas con importancia pronóstica son la amplificación del protooncogén *MYCN* (*N-myc*) y el contenido de ADN celular tumoral o ploidía (tabla 525.2). La amplificación de *MYCN* tiene una asociación firme a estadio tumoral avanzado y a pronóstico desfavorable. La **hiperdiploidía** implica mejor pronóstico si el niño es menor de 18 meses en el momento del diagnóstico y si no está presente la amplificación de *MYCN*. Otras anomalías cromosómicas, como la pérdida de heterocigosis de 1p, 11q y 14q y la ganancia de 17q, son frecuentes en los neuroblastomas y también se asocian a peor pronóstico. Además, se han asociado al pronóstico del neuroblastoma muchos otros factores biológicos, como vascularización del tumor y grado de expresión de receptores del factor de crecimiento nervioso (*TrkB*, *TrkA*), ferritina, lactato deshidrogenasa, gangliósido GD2, neuropéptido Y, cromogranina A, CD44, proteína asociada a resistencia múltiple a fármacos y telomerasa. Estos y otros muchos factores están investigándose en estudios clínicos para determinar si pueden utilizarse para disminuir el tratamiento en los niños en los que es previsible una

Tabla 525.1 Síndromes asociados a neuroblastoma

SÍNDROME	CARACTERÍSTICAS
Síndrome de Pepper	Afectación hepática masiva y metástasis con/sin dificultad respiratoria
Síndrome de Horner	Ptosis, miosis y anhidrosis unilateral asociadas a tumor primario torácico o cervical Los síntomas no desaparecen al resecar el tumor
Síndrome de Hutchinson	Cojera e irritabilidad en niño pequeño asociadas a metástasis en médula ósea y en hueso cortical
Síndrome opsoclono-mioclono-ataxia	Sacudida mioclónica y movimientos oculares anárquicos con o sin ataxia cerebelosa Asociado a menudo a tumor diferenciado y biológicamente favorable Probable etiología inmunitaria, puede persistir al resecar el tumor y con frecuencia produce secuelas neuropsicológicas progresivas
Síndrome de Kerner-Morrison	Diarrea secretora resistente al tratamiento causada por secreción tumoral de péptidos vasointestinales Por lo general, los tumores son favorables biológicamente
Síndrome de neurocristopatía	Neuroblastomas asociados a otros trastornos de la cresta neural, como síndrome de hipoventilación congénita o enfermedad de Hirschsprung Un subgrupo de estos pacientes presenta mutaciones de línea germinal en el gen homeosecuencia pareado <i>PHOX2B</i>
ROHHAD	Aproximadamente, el 40% tiene tumores derivados de la cresta neural La obesidad y las alteraciones neurológicas pueden formar parte de un síndrome paraneoplásico

ROHHAD, obesidad de inicio rápido, disfunción hipotalámica, hipoventilación y disregulación autónoma.

Adaptada de Park JR, Eggert A, Caron H: Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment, *Pediatr Clin North Am* 55:97-120, 2008.**Tabla 525.2** Clasificación del esquema de pretratamiento del International Neuroblastoma Risk Group (INRG)

ESTADIO DE INRG	EDAD (MESES)	CATEGORÍA HISTOLÓGICA	GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL	MYC-N	ABERRACIÓN 11Q	PLOIDÍA	GRUPO DE RIESGO PRETRATAMIENTO
L1/L2		GN madurador GNB entremezclado					A (muy bajo)
L1		Cualquiera excepto GN madurador o GNB entremezclado		NA			B (muy bajo)
					Amplificado		K (alto)
L2	<18	Cualquiera excepto GN madurador o GNB entremezclado		NA	No		D (bajo)
	≥18	GNB nodular neuroblastoma	Diferenciado	NA	Sí No		G (intermedio) E (bajo)
			Poco diferenciado o indiferenciado	NA	Sí		H (intermedio) H (intermedio)
					Amplificado		N (alto)
M	<18 <12 12 a <18 <18 ≥18			NA NA NA Amplificado		Hiperdiploidía Diploidía Diploidía	F (bajo) I (intermedio) J (intermedio) O (alto) P (alto)
MS	<18			NA	No Sí		C (muy bajo) Q (alto) R (alto)
				Amplificado			

GN, ganglioneuroma; GNB, ganglioneuroblastoma; NA, no amplificado.

De Pinto NR, Applebaum MA, Volchenboum SL, et al: Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma, *J Clin Oncol* 33(27):3008-3017, 2015 (Table 1).

evolución favorable con tratamiento mínimo o para intensificarlo en los que es previsible un riesgo alto de recidiva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El neuroblastoma puede aparecer en cualquier región con tejido del sistema nervioso simpático. Aproximadamente, la mitad de los neuroblastomas se localizan en las glándulas suprarrenales, y la mayoría de los restantes en los ganglios simpáticos paravertebrales. Las **metástasis**, más frecuentes en niños mayores de 1 año en el momento del diagnóstico, se producen mediante invasión local o a distancia por vía hematogena o linfática. Las localiza-

ciones más frecuentes de las metástasis son: ganglios linfáticos regionales o a distancia, huesos largos y cráneo, médula ósea, hígado y piel. Son poco frecuentes las metástasis pulmonares y cerebrales, que se producen en menos del 3% de los pacientes.

Los signos y síntomas del neuroblastoma reflejan la localización del tumor y la extensión de la enfermedad, y pueden simular otros trastornos, lo que puede retrasar el diagnóstico. Las metástasis pueden causar diversos signos y síntomas, como fiebre, irritabilidad, retraso del crecimiento, dolor óseo, citopenias, nódulos subcutáneos azulados, exoftalmos y equimosis periorbitaria (fig. 525.1). La enfermedad localizada puede ser una masa

asintomática o puede causar síntomas por efecto masa, que en algunos casos puede provocar compresión medular espinal, obstrucción intestinal y síndrome de la vena cava superior.

Los niños con neuroblastoma pueden presentar asociados signos y síntomas neurológicos. El neuroblastoma originado en el ganglio cervical superior puede producir un **síndrome de Horner**. Los neuroblastomas paravertebrales pueden invadir los agujeros intervertebrales, con compresión medular espinal y de raíces nerviosas. El neuroblastoma puede estar asociado también a un síndrome paraneoplásico de origen autoinmune denominado **síndrome opsoclono-mioclono-ataxia**, en el que los pacientes presentan movimientos de sacudida incontrolables y rápidos, corporales y oculares, alteración de la coordinación y disfunción cognitiva. Algunos tumores producen catecolaminas que pueden aumentar la sudoración y causar hipertensión, y pueden liberar péptido intestinal vasoactivo que produce una diarrea secretora profusa. Los niños con tumores extensos pueden presentar también un síndrome de lisis tumoral y una coagulopatía intravascular diseminada. Los lactantes menores de 18 meses pueden presentar también un cuadro específico, denominado **estadio MS** (previamente 4S; v. más adelante), con nódulos tumorales subcutáneos diseminados, afectación hepática masiva, enfermedad limitada a la médula ósea y un tumor primario pequeño sin afectación ósea ni otras metástasis. La etapa de la enfermedad del estadio MS puede retroceder espontáneamente. Las características enigmáticas del neuroblastoma con síndromes paraneoplásicos y la regresión espontánea en algunas circunstancias han llevado a algunos investigadores a sugerir que el neuroblastoma puede originarse como un trastorno del neurodesarrollo.

DIAGNÓSTICO

El neuroblastoma se descubre habitualmente como una o varias masas en radiografías simples, TC o RM (figs. 525.2A y 525.3). La masa suele contener calcificación y hemorragias que pueden apreciarse en las radiografías simples o en la TC. En ocasiones es posible hacer el diagnóstico prenatal de neuroblastoma perinatal mediante ecografía materna. Los

marcadores tumorales, como los metabolitos de catecolaminas, ácido homovanílico (AHV) y ácido vanilmandélico (AVM), están elevados en la orina en el 95% de los pacientes y ayudan a confirmar el diagnóstico. El diagnóstico histopatológico se realiza con tejido tumoral obtenido mediante biopsia. Puede confirmarse un neuroblastoma sin una biopsia del tumor primario en presencia de células tumorales azules redondas pequeñas en muestra de médula ósea (fig. 525.4) y concentraciones altas de AHV o AVM en orina.

Para detectar metástasis se emplea TC y RM torácica y abdominal, gammagrafías óseas para detectar afectación ósea cortical y al menos dos punciones-aspiraciones y biopsias independientes de médula ósea. La gammagrafía con yodo-123 metayodobencilguanidina (¹²³I-MIBG) debe utilizarse si está disponible para definir mejor la extensión de la enfermedad (v. fig. 525.2B y C). La PET es un método de imagen útil en combinación con la TC y RM. Debe realizarse una RM de la columna vertebral ante la sospecha o la posibilidad de compresión medular espinal, pero no se realiza TC o RM craneal de manera habitual a menos que el cuadro clínico lo aconseje.

Se utiliza el **International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System (INSS)** para estadiificar a los pacientes con neuroblastoma, y está determinado por la extensión de la enfermedad según el diagnóstico por imagen. La extensión de la enfermedad locorregional se basa en los factores de riesgo locales específicos definidos por imagen (FRDI). Los tumores L1 (previamente clasificados como estadio 1 del INSS) están localizados y confinados a un compartimento corporal sin ningún FRDI. Los tumores L2 (previamente clasificados como estadios 2 y 3 del INSS) son los tumores localizados con la presencia de FRDI. Los tumores diseminados con metástasis en los huesos, la médula ósea, el hígado, los ganglios linfáticos distantes y otros órganos se clasifican como M (previamente clasificado como estadio 4S). La etapa MS (previamente etapa 4S) se refiere al neuroblastoma en niños menores de 18 meses de edad con diseminación al hígado, a la piel o a la médula ósea sin implicación del hueso y con un tumor primario que de otra manera sería estadiificado como L1 o L2.

TRATAMIENTO

Las medidas terapéuticas para el neuroblastoma han cambiado mucho en los últimos 20 años, con una disminución considerable de la intensidad del tratamiento en niños con tumores localizados de riesgo bajo y con un aumento continuo de la intensidad del tratamiento y la adición de fármacos nuevos en niños con neuroblastoma de riesgo alto o enfermedad recurrente. La edad del paciente y el estadio tumoral se combinan con las características citogenéticas y moleculares del tumor para determinar el grupo de riesgo para el tratamiento y el pronóstico previsto para cada paciente (v. tabla 525.2). El tratamiento habitual de los niños con neuroblastoma de riesgo bajo es la cirugía en los estadios L1 y L2 y la observación en estadios asintomáticos como MS con tasas de curación mayores del 90% por lo general sin tratamiento adicional. El tratamiento con quimioterapia o radioterapia en los pocos niños con recidiva local puede seguir siendo



Fig. 525.1 Metástasis periorbitarias de neuroblastoma con equimosis y exoftalmos.

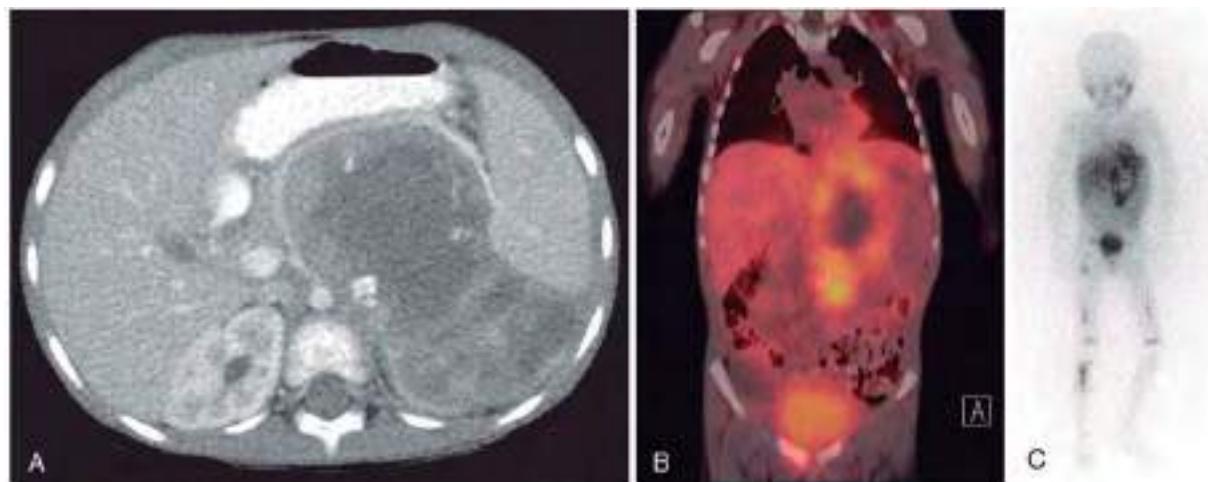


Fig. 525.2 A, TC de un neuroblastoma abdominal con necrosis central en el momento del diagnóstico. B, Imagen frontal fusionada de TC y gammagrafía con metayodobencilguanidina (MIBG) del mismo niño en la que se observa una masa retroperitoneal y necrosis central, probablemente un tumor suprarrenal primario con afectación extensa de los ganglios linfáticos. C, Se detecta un neuroblastoma con aumento de captación de MIBG en varias localizaciones, como las partes blandas y el hueso.



Fig. 525.3 RM axial del cerebro después de la captación con gadolinio. La flecha blanca apunta a la masa hipointensa intraorbital de la órbita derecha. (De Alaghband P, Long V: Periorbital ecchymosis, J Pediatr 168:245, 2016.)

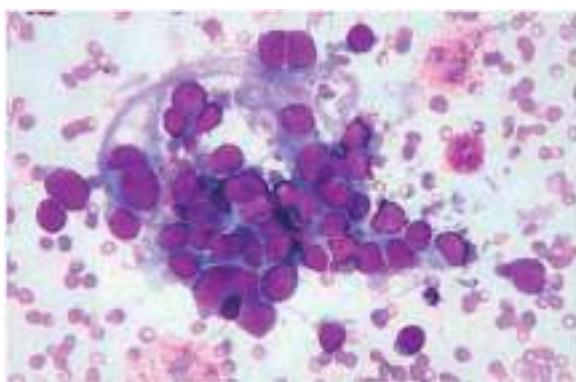


Fig. 525.4 Células de neuroblastoma en una muestra de punción-aspiración de médula ósea. Los conglomerados celulares contienen a menudo tres células o más con o sin signos de formación de rosetas. Las rosetas de células alrededor de una masa interna de material fibrilar son características del neuroblastoma.

curativo. Los niños con **compresión medular espinal** en el momento del diagnóstico pueden precisar también un tratamiento urgente con quimioterapia, cirugía o radioterapia para evitar daños neurológicos. Los neuroblastomas en estadio MS tienen un pronóstico muy favorable y muchos remiten de manera espontánea sin tratamiento. La quimioterapia o la resección del tumor primario no mejoran las tasas de supervivencia, pero en lactantes con afectación hepática masiva y disfunción respiratoria, se usa la quimioterapia o la radiación para aliviar los síntomas. En niños con neuroblastoma en estadio MS que precisan tratamiento sintomático, la tasa de supervivencia es del 81%.

El tratamiento del neuroblastoma de riesgo intermedio comprende cirugía, quimioterapia y, en algunos casos, radioterapia. La quimioterapia consiste por lo general en dosis moderadas de cisplatino o carboplatino, ciclofosfamida, etopósido y doxorrubicina durante varios meses. En los tumores con respuesta incompleta a la quimioterapia se emplea radioterapia. Los niños con neuroblastoma de riesgo intermedio, incluidos los que tienen un L2 y los lactantes con M (ambos con características favorables),

tienen un pronóstico excelente y una supervivencia de más del 90% con este tratamiento moderado. En este grupo de riesgo intermedio es fundamental obtener material diagnóstico adecuado para determinar las características biológicas subyacentes del tumor, como la clasificación histopatológica de Shimada y la amplificación del gen *MYCN*, de manera que los niños con características desfavorables puedan recibir tratamiento más agresivo y los niños con características favorables puedan evitarse un tratamiento excesivamente tóxico.

Los niños con **neuroblastoma de alto riesgo** anteriormente han tenido una tasa de supervivencia a largo plazo del 25-35% con el tratamiento mediante quimioterapia intensiva, quimioterapia a dosis altas con rescate de células madre autólogas, cirugía, radioterapia y ácido 13-cis-retinoico (isotretinoína). La quimioterapia de inducción en niños con neuroblastoma de alto riesgo consiste en combinaciones de ciclofosfamida, topotecán, doxorrubicina, vincristina, cisplatino y etopósido. Al finalizar la quimioterapia de inducción se realiza la resección del tumor primario residual seguida de quimioterapia a dosis altas con rescate de células madre autólogas y radioterapia local en las regiones tumorales. Un estudio cooperativo nacional demostró un aumento significativo de la supervivencia con quimioterapia más rescate de células madre autólogas comparado con quimioterapia sola. La adición del agente diferenciador ácido 13-cis-retinoico después del trasplante de células madre aumentó todavía más la supervivencia. Además, un estudio clínico nacional ha demostrado un aumento de la tasa de supervivencia a corto plazo con la adición de anticuerpo monoclonal (mAb) ch14.18 (**dinutuximab**), interleucina 2 y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos al tratamiento con ácido 13-cis-retinoico. Esta mAb se dirige a un diausalogangliósido, DG2, que tiene una expresión ubicua en las células del neuroblastoma; la incorporación del mAb en la terapia de consolidación después del trasplante autólogo de células madre mejora la supervivencia libre de eventos a 2 años de un 46,5 a un 66,5%. El dinutuximab está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense como un tratamiento estándar de atención para este subconjunto de pacientes. La incorporación del trasplante de células madre autólogas en tandem (dos trasplantes de células madre autólogas separados con diferentes regímenes de acondicionamiento) puede mejorar aún más los resultados para los pacientes con enfermedades de alto riesgo.

El neuroblastoma de alto riesgo recidiva con frecuencia, y los niños con recidiva del neuroblastoma tienen una tasa de respuesta de menos del 50% con los protocolos de quimioterapia alternativos. En la actualidad están investigándose nuevos fármacos antineoplásicos, así como otras terapias novedosas contra vías de señalización intracelulares fundamentales, fármacos dirigidos radiomarcados (p. ej., ^{131}I -MIBG terapéutico), inmunoterapia y vacunas antitumorales. Se tiene la esperanza de que los estudios biológicos en marcha sobre el neuroblastoma permitan identificar nuevas dianas moleculares y genéticas para el tratamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 526

Neoplasias renales

526.1 Tumor de Wilms

Najat C. Daw, Grace Nehme y Vicki D. Huff

El tumor de Wilms, también denominado **neuroblastoma**, es el tumor renal maligno primario más común en la infancia. Es el segundo tumor abdominal maligno más frecuente en la infancia después del neuroblastoma. Las metástasis se localizan más a menudo en el pulmón, los ganglios linfáticos regionales y el hígado. En el análisis histológico, el tumor de Wilms típico está formado por proporciones diversas de células del blastema, estromales y epiteliales, que reproducen estadios del desarrollo renal normal. El tratamiento consiste en cirugía y quimioterapia, con o sin radioterapia. El tratamiento multimodal y los estudios de grupos multicéntricos han mejorado notablemente la tasa de curación del tumor de Wilms desde menos del 30% hasta más del 90% (tabla 526.1).

EPIDEMIOLOGÍA

El tumor de Wilms supone el 6% de los cánceres pediátricos y más del 95% de los tumores renales en los niños. En Estados Unidos, la incidencia anual de tumor de Wilms es de aproximadamente 7 casos por millón de niños menores de 15 años, y cada año se diagnostican alrededor de 650 casos nuevos. Aproximadamente, el 75% son niños menores de 5 años, con una incidencia máxima a la edad de 2-3 años. Puede afectar a uno o a los dos riñones; la incidencia de tumor de Wilms bilateral es del 7%. La relación hombre/mujer es de 0,92 a 1 en la enfermedad unilateral y de 0,6 a 1 en la afectación bilateral. La mayoría de los casos son esporádicos, pero aproximadamente el 2% de los pacientes tiene un antecedente familiar. En el 8-10% de los pacientes, el tumor de Wilms está presente en el contexto de hemihipertrofia, aniridia, anomalías genitourinarias y una variedad de síndromes infrecuentes, como el **síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW)** y el **síndrome de Denys-Drash** (tabla 526.2). En los casos sindrómicos y familiares se observa por lo general una edad más temprana en el momento del diagnóstico y una incidencia más alta de enfermedad bilateral.

Tabla 526.1 Resultados a 4 años en pacientes con tumor de Wilms*

HISTOLOGÍA Y OTROS FACTORES DE RIESGO	ESTADIO	SUPERVIVENCIA SIN RECIDIVA	SUPERVIVENCIA GLOBAL
Favorable, <2 años, tumor <550 g, tratado únicamente con nefrectomía	I	84% a los 5 años	98% a los 5 años
Favorable, sin PH	I/II	91%	98%
Favorable, PH 1p y 16q	I/II	75%	91%
Favorable, sin PH	III/IV	83%	92%
Favorable, PH 1p y 16q	III/IV	66%	78%
Favorable, sin PH	V	61%	81%
Anaplasia difusa	I	68%	79%
Anaplasia difusa	II	83%	82%
Anaplasia difusa	III	65%	67%
Anaplasia difusa	IV	33%	33%

*Tratado en el National Wilms Tumor Study-5 de acuerdo con la histología y el estadio.

PH, pérdida de heterocigosidad.

ETIOLOGÍA: GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Se cree que el tumor de Wilms deriva de mesénquima renal incompletamente diferenciado y que los tumores están formados habitualmente por células parecidas a las células indiferenciadas y parcialmente diferenciadas del mesénquima renal. Se observan focos de mesénquima indiferenciado benigno (**restos nefrógenos**) en el 1% de los niños en la población general y en el 90% de los niños con antecedente familiar de tumor de Wilms, con tumores bilaterales o con signos de síndromes relacionados con tumor de Wilms. Los restos nefrógenos desaparecen o se diferencian habitualmente, pero los que persisten pueden malignizarse.

El primer gen relacionado con el tumor de Wilms identificado, *WT1*, localizado en 11q13, está mutado de forma homocigota en el 10-15% de los tumores, produciendo una pérdida de función del factor de transcripción con dedo de zinc que codifica. La mayoría de las mutaciones *WT1* son somáticas, aunque también pueden ser germinales. Las mutaciones de truncamiento de línea germinal están frecuentemente asociadas a tumor de Wilms en el contexto de anomalías genitourinarias o **síndrome WAGR** (tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental). Las mutaciones de aminoácido de línea germinal se observan habitualmente en niños con síndrome de Denys-Drash y producen insuficiencia renal de inicio temprano. En los casos de mutación en la línea germinal, el alelo natural presente en la línea germinal está mutado o ausente en el tumor, lo que provoca pérdida de función *WT1*. La ablación somática del *WT1* en el riñón de ratón en desarrollo produce un bloqueo en la diferenciación del mesénquima metanéfrico. De manera interesante, los restos nefrogénicos de los pacientes heterocigotos analizados en busca de una mutación *WT1* de línea germinal son homocigotos para la mutación *WT1*, con mutaciones somáticas adicionales en los tumores autólogos. Una amplia mayoría de las mutaciones *WT1* son mutaciones por delección/truncamiento o mutaciones de aminoácido que afectan a residuos aminoácidos fundamentales para la función *WT1*.

La **vía de señalización Wnt** desempeña un papel crucial en la regulación de la diferenciación del riñón fetal. *CTNNB1* codifica β-catenina, que actúa como punto regulador principal en esta vía de señalización, y las mutaciones en *CTNNB1* se observan en aproximadamente un 15% de los tumores de Wilms, a menudo en aquellos que presentan mutaciones en *WT1*. El *WTX*, un gen localizado en el cromosoma X que codifica una proteína que también interviene en la regulación de la vía Wnt, está mutado en el 20% de los tumores. Las mutaciones *CTNNB1* y *WTX* son somáticas.

De acuerdo con la etiología del tumor de Wilms que se basa en un desarrollo renal aberrante, se ha observado que los genes que regulan la proliferación y diferenciación en el riñón de los progenitores se encuentran mutados en los tumores. Una clase de genes codifica proteínas esenciales para la biosíntesis de micro-ARN maduro y están mutados en una quinta a una tercera parte de los tumores de Wilms. Las mutaciones de aminoácido

Tabla 526.2 Síndromes asociados a tumor de Wilms

SÍNDROME	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ALTERACIONES GENÉTICAS
Tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental (WAGR)	Aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental	Del 11p13 (<i>WT1</i> y <i>PAX6</i>)
Síndrome de Denys-Drash	Insuficiencia renal temprana con esclerosis mesangial renal, pseudohermafroditismo masculino	Mutación de aminoácido <i>WT1</i>
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	Organomegalia (hígado, riñón, suprarrenal, páncreas), macroglosia, onfalocele, hemihipertrofia	Disomía paterna unilateral, duplicación de 11p15.5, pérdida de sellado y mutación de <i>p57kip57</i> Del 11p15.5 <i>IGF2</i> y región de control de sellado <i>H19</i>
Síndrome de Frasier	Genitales externos masculinos ambiguos, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, gonadoblastoma	9 variantes del intrón <i>WT1</i> que afectan al empalme
Anemia de Fanconi	Insuficiencia en la médula ósea, talla baja, microcefalia, manchas café con leche, retraso en el desarrollo	<i>BRCA2</i> , <i>PALB2</i>
Trisomía 18	Deterioro cognitivo, hipertonía, occipucio prominente, micrognathia, implantación baja y malformación de las orejas, dedos superpuestos, defectos septales ventriculares	Trisomía 18
Síndrome de Perlman	Polihidramnios, macrosomía, rasgos faciales distintivos, displasia renal, nefroblastomatosis, múltiples anomalías congénitas	<i>DIS3L2</i>

DROSHA en los dominios catalíticos fundamentales para el procesamiento de micro-ARN se producen en aproximadamente el 10% de los tumores. Estos son invariablemente heterocigotos, y los estudios *in vitro* han apoyado la existencia de un mecanismo de acción dominante-negativo por el cual deterioran la biosíntesis de micro-ARN. Además, en el tumor de Wilms se observan mutaciones de los genes que codifican otros componentes de la vía de biosíntesis de micro-ARN (*DICER1*, *DGCR8*, *XPO5* y *TARBP2*). Las mutaciones *DICER1* suelen ser mutaciones de aminoácido y pueden ser somáticas o de línea germinal. Las mutaciones de la línea germinal *DICER1* se observan, aunque con poca frecuencia, en las familias de tumores de Wilms y, con mayor frecuencia, en las familias con blastoma pleuropulmonar. Las mutaciones en estos genes procesadores de micro-ARN se asocian con una reducción en la expresión de la familia de micro-ARN Let-7.

Una vía molecular interrelacionada también crucial para regular la proliferación y diferenciación de progenitores es la vía *MYCN-SIX1/2-EYA1*. Las mutaciones somáticas en *MYCN*, *SIX1* y *SIX2* se observan en aproximadamente el 10% de los tumores, con un incremento adicional de alrededor del 15% de los tumores que muestran el número de copias de *MYCN*.

La identificación inicial de las mutaciones *WT1* en los tumores demostró que la regulación transcripcional aberrante (que puede actuar en una variedad de procesos biológicos) es importante en la etiología de algunos tumores de Wilms. Esta conclusión se ve reforzada por la identificación de mutaciones en los genes que codifican proteínas que desempeñan un papel en la regulación epigenética de la transcripción y la elongación transcripcional. Entre ellas se incluyen las mutaciones somáticas en *MLLT1*, *ARID1A* y *SMARCA4*, con una frecuencia aproximada del 4-5% en cada una de ellas.

La mutación somática del gen *p53*, *TP53*, está presente en el 5% de los tumores y se asocia a **tumor anaplásico** en la histología, un factor de pronóstico desfavorable en el tumor de Wilms.

Aproximadamente en el 70% de los tumores se observa pérdida de heterocigosidad (habitualmente con número de copia neutro) o pérdida de sellado genómico en los locus sellados en 11p15. Esta alteración epigenética con frecuencia da lugar a una expresión bialélica de *IGF2*, un gen sellado normalmente que codifica el factor de crecimiento pseudoinsulínico 2, además de la pérdida de sellado de otros genes 11p15. Las familias con SBW, un síndrome de sobrecrecimiento somático en el que se observa predisposición a tumores embrionarios (incluyendo tumor de Wilms), se ha vinculado genéticamente a 11p15, y en las familias con SBW en las que se observa tumor de Wilms están presentes microdelecciones en el interior de la región de control del sellado *IGF2*.

Se han identificado desequilibrios alélicos en los tumores de Wilms, particularmente la pérdida de heterocigosidad en 1p y 16q, que se ha asociado con un mayor riesgo de recurrencia. Se encontró que la ganancia del cromosoma 1q estaba asociada con una supervivencia inferior en el tumor de Wilms de histología favorable unilateral.

En los pacientes que tienen antecedente familiar de tumor de Wilms, la predisposición se hereda como carácter autosómico dominante con penetrancia incompleta. En la inmensa mayoría de estas familias no se observa predisposición a otros tipos de tumores ni a otros fenotipos. Se han identificado mutaciones de la línea germinal en una minoría de familias, y cada uno de los genes identificados (p. ej., *WT1*, *DICER1*, *MYCN*, *REST*, *BRCA2*) está alterado en menos del 5% de las familias con tumor de Wilms.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica inicial más frecuente del tumor de Wilms es el descubrimiento casual por los padres de una **masa abdominal** asintomática mientras bañan o visten al niño afectado, o por un médico durante una exploración física ordinaria (tabla 526.3). En el momento de la detección, la masa puede ser bastante grande porque las masas retroperitoneales pueden crecer sin verse restringidas por límites anatómicos estrechos. Tampoco es frecuente que se detecte un defecto funcional de órganos pares como los riñones porque tienen una reserva funcional amplia. Los niños que tienen acceso directo a los pediatras, en vez de a los médicos de atención primaria, tienen más probabilidades de ser diagnosticados a tiempo y de tener los tumores más pequeños y menos avanzados en el momento del diagnóstico. Se observa hipertensión en el 25% de los pacientes en el momento de la presentación y se ha atribuido a un aumento de la actividad de la renina. Otros hallazgos en el momento del diagnóstico son dolor abdominal (40%), hematuria macroscópica indolora (18%) y síntomas constitucionales como fiebre, anorexia y pérdida de peso. A veces se produce un rápido aumento de volumen abdominal y anemia como consecuencia de una hemorragia en el parénquima renal o en la pelvis. Un trombo en el tumor de Wilms se extiende a la vena cava inferior (VCI) en el 4-10% de los pacientes y con poca frecuencia a la aurícula derecha; la disolución del tumor intravascular puede producir un **embolismo pulmonar** mortal. Los pacientes pueden tener también anemia microcítica por deficiencia de hierro o anemia de enfermedad crónica, policitemia, trombocitosis y deficiencia adquirida de factor Von Willebrand o de factor VII.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una masa abdominal en un niño debe considerarse maligna hasta que las pruebas diagnósticas de imagen, los hallazgos de laboratorio y el análisis histopatológico determinen su naturaleza verdadera (v. tabla 526.3). Las pruebas de imagen son la radiografía simple de abdomen, la ecografía abdominal y la TC abdominal para definir el origen intrarrrenal de la masa y distinguirla de las masas suprarrenales (p. ej., neuroblastoma) y de otras masas abdominales. La ecografía abdominal ayuda a distinguir entre masa sólida y quística. El tumor de Wilms puede tener zonas de necrosis o hemorragia e hidronefrosis causada por obstrucción de la pelvis renal por el tumor. La ecografía Doppler de las venas renales y de la VCI es una prueba de imagen inicial útil para

Tabla 526.3 Diagnóstico diferencial de tumores abdominales y pélvicos en los niños

TUMOR	EDAD DEL PACIENTE	SÍGNOS CLÍNICOS	HALLAZGOS DE LABORATORIO
Tumor de Wilms	Preescolar	Masa en flanco unilateral, aniridia, hemihipertrofia	Hematuria, policitemia, trombocitosis, aumento del tiempo de tromboplastina parcial
Neuroblastoma	Preescolar	Obstrucción digestiva/genitourinaria, ojos de mapache, opsoclono-mioclonia, diarrea, nódulos cutáneos	Aumento de ácido vanilmandélico o de ácido homovanilílico o ferritina en orina; calcificación punteada en la masa
Linfoma no Hodgkin	>1 año	Invaginación intestinal en >2 años	Lactato deshidrogenasa alta; citopenia sanguínea por afectación de médula ósea
Rabdomiosarcoma	Cualquiera	Obstrucción digestiva/genitourinaria, dolor abdominal, hemorragia vaginal, masa paratesticular	Hipercalcemia; citopenia sanguínea por afectación de médula ósea
Tumor de células germinales/teratoma	Preescolar, adolescente	Niñas: dolor abdominal, hemorragia vaginal Niños: masa testicular, hidrocele de inicio reciente, masa/hoyuelo sacrococcígeo	β -gonadotropina coriónica humana alta, α -fetoproteína alta
Hepatoblastoma	Nacimiento-3 años	Masa en cuadrante superior derecho, ictericia Pubertad precoz en varones	α -fetoproteína alta
Carcinoma hepatocelular	Edad escolar, adolescente	Masa en cuadrante superior derecho, ictericia, hepatitis B, cirrosis	α -fetoproteína alta

identificar el tumor de Wilms, evaluar el sistema colector y detectar trombos de tumor en las venas renales y en la VCI. Sin embargo, no se requiere su uso sistemático una vez realizada la TC.

La TC es útil para determinar la extensión de la enfermedad, la integridad del riñón contrario y las metástasis (figs. 526.1 y 526.2). La RM precisa sedación en niños pequeños y no se usa de manera habitual. Sin embargo, la RM puede ser útil para definir un trombo de tumor extenso que se extiende hasta las venas hepáticas o incluso a la aurícula derecha y para distinguir el tumor de Wilms de los restos nefrogénicos. La TC torácica es más sensible que la radiografía de tórax para hacer el cribado de metástasis pulmonares y es mejor hacerla antes de la cirugía porque los derrames y las atelectasias pueden dificultar la interpretación de las imágenes postoperatorias. Si el diagnóstico histológico confirma un sarcoma renal de células claras o un tumor rabdoide renal, se realiza una gammagrafía ósea para detectar metástasis óseas. En pacientes con sarcoma de células claras o con tumor rabdoide renal se realiza TC o RM cerebral, porque estos tumores pueden diseminarse al SNC.

Las lesiones del tumor de Wilms son metabólicamente activas y concenan la fluorodesoxiglucosa (FDG). La diseminación regional y las metástasis pueden verse mediante tomografía por emisión de positrones (PET)/TC. El diagnóstico se hace por lo general con pruebas de imagen y se confirma mediante análisis histológico en el momento de la nefrectomía. Aunque la biopsia es una prueba diagnóstica fiable, no se recomienda porque puede provocar un error por exceso en la estadificación tumoral. Si el cuadro clínico es atípico (mayor de 10 años de edad, signos de infección, inflamación), o ante hallazgos de imagen inusuales (adenopatía considerable, ausencia de

parénquima renal, calcificación intratumoral), debe realizarse una biopsia con aguja gruesa con abordaje posterior (para limitar la contaminación de la cavidad peritoneal).

TRATAMIENTO

Los protocolos del Children's Oncology Group (COG) y de la International Society of Pediatric Oncology (SIOP) difieren en el enfoque del tratamiento inicial. La COG recomienda la cirugía antes de iniciar el tratamiento, mientras que la SIOP recomienda la quimioterapia preoperatoria. Ambos métodos tienen ventajas y limitaciones, pero los resultados son muy parecidos. La cirugía temprana permite un diagnóstico y una estadificación precisos, y puede facilitar una terapia adaptada al riesgo. La quimioterapia preoperatoria puede favorecer la extirpación quirúrgica y disminuye el riesgo de rotura o hemorragia intraoperatoria del tumor. La cirugía consiste en **nefrectomía radical** con disección meticulosa para evitar la rotura de la cápsula del tumor y obtención de muestras de ganglios linfáticos a pesar de la ausencia de adenopatías en las pruebas de imagen preoperatorias o en la evaluación intraoperatoria. En pacientes con tumor bilateral o con tumor de Wilms unilateral y un síndrome predisponente, como Denys-Drash o WAGR, se realiza **nefrectomía parcial** para disminuir el riesgo de insuficiencia renal en el futuro.

Los factores pronósticos para la terapia adaptada al riesgo son: edad, estadio, peso del tumor y pérdida de heterocigosis en los cromosomas 1p y 16q (tabla 526.4). La histología desempeña un papel importante en la estratificación del riesgo de tumor de Wilms. La ausencia de anaplasia se considera un hallazgo histológico favorable. La presencia de anaplasia se subclasifica como focal o difusa, pero ambas son hallazgos histológicos desfavorables.

El COG ha elaborado recomendaciones de protocolo y de dosis de fármacos específicas para el tratamiento adaptado al riesgo del tumor de Wilms. Los pacientes con tumor de Wilms **histológicamente favorable** tienen buen pronóstico y, por lo general, son tratados en régimen ambulatorio. La nefrectomía es suficiente en pacientes menores de 2 años con estadio I y un peso del tumor menor de 550 g, y presenta una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 84% y una supervivencia global del 98%. Los pacientes con estadio I o II son tratados con quimioterapia con dos fármacos, vincristina y actinomicina D (también denominada dactinomicina), cada 1-3 semanas durante 18 semanas (protocolo EE4A). Los pacientes con estadio III o IV reciben quimioterapia con tres fármacos (vincristina, doxorubicina y actinomicina D) cada 1-3 semanas durante 24 semanas (protocolo DD4A) y radioterapia. Los pacientes con metástasis en ganglios linfáticos regionales, tumor residual tras la cirugía o rotura del tumor reciben radioterapia en el flanco o en el abdomen, y los que tienen metástasis pulmonares reciben radioterapia pulmonar. La respuesta rápida



Fig. 526.1 Tumor de Wilms grande y heterogéneo en el riñón izquierdo. El parénquima renal residual está desplazado hacia medial (flechas). (De Haaga JR, Boll DT, editors: CT and MRI of the whole body, vol II, ed 6, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig. 54-84, p. 1816.)

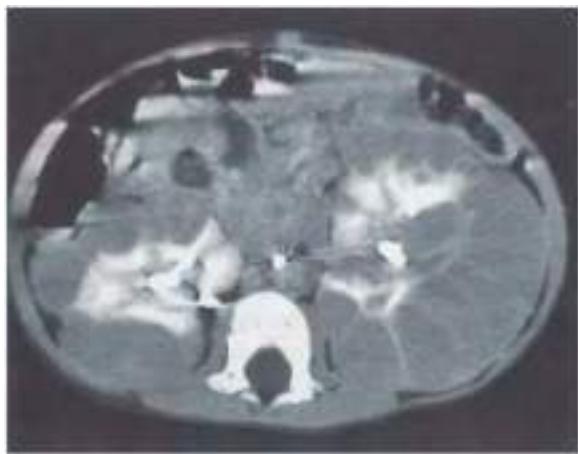


Fig. 526.2 Tumores de Wilms multicéntricos y bilaterales. Los tumores presentan una baja densidad y comprimen el tejido renal residual realzado. (De Haaga JR, Boll DT, editors: CT and MRI of the whole body, vol II, ed 6, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig. 54-86, p. 1817.)

Tabla 526.4 Estadificación del tumor de Wilms del Children's Oncology Group (COG)

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
I	Tumor <i>confinado al riñón</i> y completamente resecado. Cápsula renal o vasos del seno sin afectación. Sin rotura ni biopsia del tumor. Análisis de ganglios linfáticos regionales negativo
II	El tumor se extiende <i>frente al riñón</i> , pero se ha resecado por completo con bordes y ganglios linfáticos negativos. Se ha producido al menos uno de lo siguiente: a) penetración de cápsula renal y b) invasión de vasos del seno renal
III	Tumor <i>residual</i> presente después de la cirugía confinado al abdomen, que incluye tumor macroscópico o microscópico; diseminación tumoral preoperatoria o intraoperatoria; biopsia previa a la nefrectomía, metástasis en ganglios linfáticos regionales; implantes tumorales en superficie peritoneal; extensión de trombo tumoral a la vena cava inferior que incluye la vena cava torácica y el corazón
IV	Metástasis hematogénas (pulmón, hígado, hueso, encéfalo, etc.) o metástasis ganglionares linfáticas fuera de la región abdominopélvica
V	Afectación renal <i>bilateral</i> por el tumor

de las metástasis pulmonares a la quimioterapia puede evitar la necesidad de radiación pulmonar. La pérdida de heterocigosidad en 1p y en 16q y ganancia de 1q implica un pronóstico adverso y precisa una intensificación del tratamiento.

La histología anaplásica (focal o difusa) supone el 11% de los tumores de Wilms. Los pacientes con anaplasia difusa, en concreto, tienen peor pronóstico y son tratados con protocolos de quimioterapia intensiva con vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina, etopósido, carboplatino e ifosfamida, además de radioterapia.

RECIDIVA

Aproximadamente, el 15% de los pacientes con tumor de Wilms con histología favorable y el 50% con tumor de Wilms con histología anaplásica recidivan; la mayoría de las recidivas son tempranas (en los 2 años siguientes al diagnóstico). Los factores asociados a pronóstico favorable después de la recidiva son: estadio bajo (I/II) en el momento del diagnóstico, tratamiento solo con vincristina y actinomicina D, sin radioterapia previa, histología favorable, recidiva exclusivamente pulmonar e intervalo entre la nefrectomía y la recidiva de 12 meses o más. Los pacientes con recidiva de tumor de Wilms que previamente recibieron solo vincristina y actinomicina D tenían una supervivencia a los 4 años del 80%, frente al 50% de los pacientes que recibieron previamente un protocolo con tres fármacos (vincristina, actinomicina D y doxorrubicina). Otros fármacos utilizados para tratar la recidiva de tumor de Wilms son doxorrubicina, carboplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, etopósido y topotecán. Es posible que el tumor de Wilms **metacrónico** no corresponda a una recidiva del tumor, sino al desarrollo de un tumor nuevo en el otro riñón.

PRONÓSTICO

A pesar de algunos factores de riesgo adversos que empeoran el pronóstico (metástasis, histología desfavorable, recidiva y pérdida de heterocigosidad de 1p y 16q y ganancia de 1q), la mayoría de los niños con tumor de Wilms tienen un pronóstico muy favorable. En general, la supervivencia de los niños con tumor de Wilms supera el 90%, y algunos factores pronósticos (estadio bajo, histología favorable, corta edad, poco peso tumoral) predicen un resultado todavía mejor. El tumor de Wilms encabeza la lista de los tumores sólidos pediátricos comunes en términos de resultados favorables.

EFFECTOS TARDÍOS

Los protocolos terapéuticos vigentes son efectivos con relativamente pocos efectos a largo plazo. Generalmente, las complicaciones tardías son consecuencia del tipo y de la intensidad del tratamiento; la radioterapia y las antraciclinas aumentan el riesgo de estas complicaciones. Las secuelas con relevancia clínica son efectos osteomusculares, cardiotoxicidad, neumopatía, problemas de reproducción, disfunción renal y aparición de segundos tumores como leucemia y cáncer digestivo o de mama (en mujeres).

526.2 Otros tumores renales pediátricos

Najat C. Daw, Grace Nehme y Vicki D. Huff

NEFROMA MESOBLÁSTICO

El nefroma mesoblástico es el tumor renal sólido más frecuente en el **periodo neonatal** y el tumor renal benigno más frecuente en la infancia. Representa aproximadamente el 5% de todos los tumores renales pediátricos. Muchos casos se diagnostican con ecografía prenatal y pueden manifestarse por polihidramnios, edema y parto prematuro. La mayoría de los pacientes son diagnosticados antes de los 3 meses de edad, mientras que el tumor de Wilms se diagnostica rara vez antes de los 6 meses de edad. La proporción hombre/mujer es de 1,5:1. El tratamiento de elección es la nefrectomía radical, que puede ser suficiente por sí misma. Es infrecuente la recidiva local. Aunque poco frecuentes, puede haber variantes malignas, marcadas por metástasis pulmonares, hepáticas, cardíacas y cerebrales.

SARCOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS

El sarcoma renal de células claras (SRCC) es una neoplasia renal de la infancia poco frecuente, con 20 casos aproximadamente diagnosticados cada año en Norteamérica. La incidencia es máxima entre 1 y 4 años de edad, y por lo general se presenta como una masa abdominal. Los perfiles de expresión génica del SRCC indican que la célula de origen es una célula mesenquimal renal con marcadores nerviosos. El hueso es la localización más frecuente de las metástasis a distancia, seguido por el pulmón, el abdomen, el retroperitoneo, el cerebro y el hígado. Por esta razón, la estadificación debe incluir una

gammagrafía ósea. Con el tratamiento moderno, los pacientes con estadios I y II de la enfermedad presentan un pronóstico excelente (supervivencia global a los 4 años del 97-100%), mientras que aquellos con estadios III y IV de la enfermedad presentan una supervivencia global a los 4 años del 89 y del 45%, respectivamente.

TUMOR RABDOIDE RENAL

El tumor rabdoide maligno renal (TRMR) tiene una morfología parecida al rabdomioblasto. Es un cáncer infrecuente pero agresivo. La hematuria es un signo inicial frecuente. Tanto el tumor rabdoide renal como los tumores rabdoides teratoides atípicos del sistema nervioso central (SNC) tienen delecciones y mutaciones del gen *SMARCB1/hSNF5/INI1* y se considera que están relacionadas. Tienen tendencia a metastatizar a los pulmones y al cerebro. El pronóstico es desfavorable con los protocolos terapéuticos actuales. Una menor edad en el momento del diagnóstico, la enfermedad en etapa avanzada y la implicación del SNC están asociadas con un peor pronóstico. El resultado de los pacientes con TRMR es pobre. La supervivencia global sin recaídas a los 4 años y la supervivencia global en pacientes tratados en el National Wilms Tumor Study-5 (NWTS-5) fue del 50% para el estadio I, del 33% para los estadios II y III y del 21% para el estadio IV.

CARCINOMA RENAL

A pesar de que el carcinoma renal (CR) es el tumor renal más prevalente en adultos, es extremadamente infrecuente en los niños, y supone menos del 10% de todos los tumores renales pediátricos. La tasa de incidencia anual es aproximadamente de 4 casos por millón de niños. Aunque el tumor de Wilms es el tumor renal predominante en niños, es infrecuente una vez pasada la infancia temprana, y el CR es la neoplasia renal más prevalente durante la segunda década de la vida. Varios **trastornos genéticos** están asociados a predisposición a desarrollar CR, incluyendo la enfermedad de Von Hippel-Lindau, esclerosis tuberosa y leiomiotatosis hereditaria. El subtipo más frecuente de CR en niños, el **CR asociado a translocación**, se caracteriza por translocaciones que afectan más frecuentemente al gen *TFE3* del cromosoma Xp11.2 o al gen *TFEB* en el cromosoma 6p21. El carcinoma renal medular se observa normalmente en pacientes jóvenes con rasgo drenocítico.

Los niños con CR pueden presentar hematuria macroscópica, dolor lumbar y/o una masa palpable, aunque el CR puede ser asintomático y detectarse de manera casual. El CR es propenso a metastatizar en el pulmón, el hígado, el encéfalo y el hueso. Mientras que la afectación ganglionar linfática es un indicador de pronóstico desfavorable en el CR del adulto, la importancia de la afectación ganglionar pediátrica es controvertida. La nefrectomía como tratamiento único puede ser apropiada en el CR en estadio inicial. Además de la cirugía, no existe un tratamiento óptimo establecido para el CR infantil; ni la quimioterapia ni la radioterapia han demostrado una actividad significativa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 527

Sarcomas de partes blandas

Carola A.S. Arndt

La incidencia anual de sarcomas de partes blandas es de 8,4 casos por millón de niños menores de 14 años. El rabdomiosarcoma supone más del 50% de los sarcomas de partes blandas. El pronóstico se correlaciona principalmente con la edad y la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico, la localización y la histología del tumor primario y la expresión de la proteína de fusión PAX-FOXO1.

RABDOMIOSARCOMA Epidemiología

El sarcoma de partes blandas pediátrico más frecuente, el rabdomiosarcoma, supone el 3,5% de los cánceres en la infancia. Estos tumores pueden aparecer

Tabla 527.1 Características comparativas del rhabdomiosarcoma

CARACTERÍSTICA	RABDOMIOSARCOMA EMBRIONARIO	RABDOMIOSARCOMA ALVEOLAR
Edad del paciente	Normalmente <5 años; los pacientes con variantes de células fusiformes son a menudo adolescentes	Afecta a todas las edades; es más probable que sea alveolar si se produce en pacientes de ≥5 años
Sitio del tumor original	Cabeza y cuello: órbita, mejilla, boca, faringe, oído, fosa temporal, región parótida Abdomen: tejidos blandos abdominales, vías biliares (intra- y extrahepáticas), vesícula biliar Tracto genitourinario: vejiga urinaria, próstata, vagina, cérvix, útero Escroto: tejidos blandos paratesticulares	Extremidades: superiores, particularmente la mano; inferiores, incluyendo el muslo, la pantorrilla y el pie Tronco: musculatura de los glúteos, región perianal, pared torácica, pared abdominal, musculatura paraespinal Cabeza: senos paranasales y base del cráneo
Características genéticas	Pérdida de heterocigosisidad del brazo corto del cromosoma 11 Anomalías de impronta Patrón de expresión heterogénea en la matriz de expresión génica	Fusión de PAX3-FOXO1 Fusión de PAX7-FOXO1 Amplificación génica Patrón de expresión homogénea en la matriz de expresión génica (para tumores con fusión positiva)
Características citogenéticas	Ganancias de los cromosomas 2, 7, 8, 11, 12, 13q21 y 20 Pérdidas de 1p35-36.3, 6, 9q22, 14q21-32 y 17 Diploide o hiperdiploide	t(1;13)(p36;q14) t(2;13)(q35;q14) Diploide o casi tetraploide
Expresión miogénica	Expresión desigual: rara hasta el 80% de los núcleos	Fuerte reactividad nuclear difusa en el 80-100% de las células tumorales

Adaptada de Parham DM, Alaggio R, Coffin CM: Myogenic tumors in children and adolescents, *Pediatr Dev Path* 15(1):S211-S236, 2012 (Table 2, p. 214).

casi en cualquier localización anatómica, pero habitualmente lo hacen en la cabeza y el cuello (25%), la órbita (9%), el aparato genitourinario (24%) y las extremidades (19%); el resto se localiza en el retroperitoneo y en otras regiones. La incidencia en cada región anatómica está relacionada con la edad del paciente y con el tipo de tumor. Las lesiones en las extremidades son más probables en niños mayores y tienen una histología alveolar. La frecuencia de rhabdomiosarcoma es más alta en pacientes con **neurofibromatosis** y con otros síndromes de predisposición al cáncer familiar como el **síndrome de Li-Fraumeni** (tabla 527.1).

Patogenia

Se cree que el rhabdomiosarcoma se origina en el mismo mesénquima embrionario que el del músculo esquelético estriado, aunque un porcentaje amplio de estos tumores se origina en regiones sin músculo esquelético (p. ej., vejiga urinaria, próstata, vagina). Por el aspecto del rhabdomiosarcoma en microscopía óptica, pertenece a la categoría general de **tumores de células redondas pequeñas**, que comprende el sarcoma de Ewing, el neuroblastoma y el linfoma no Hodgkin. El diagnóstico definitivo de una muestra histológica precisa análisis inmunohistoquímicos con anticuerpos antimúsculo esquelético (desmina, actina específica del músculo, miogenina) y reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa o, en el caso de los tumores alveolares, hibridación fluorescente *in situ* para el transcripto PAX-FOXO1.

Es importante determinar el subtipo histológico (y en los estudios actuales, el estado de la fusión; es decir, FOXO1 positivo o negativo) preciso para planificar el tratamiento y evaluar el pronóstico. Hay tres subtipos histológicos reconocidos. El **tipo embrionario** supone el 60% de todos los casos y tiene un pronóstico intermedio. El **tipo botrioide**, una variante de la forma embrionaria en la que las células tumorales y el estroma edematoso se proyectan a una cavidad corporal como un racimo de uvas, se localiza con más frecuencia en la vagina, el útero, la vejiga urinaria, la nasofaringe y el oído medio. El **tipo alveolar** supone el 25-40% de los casos y a menudo se caracteriza por la presencia de transcripto de fusión PAX-FOXO1 (tabla 527.2). Las células tumorales tienden a crecer en nidos que a menudo tienen espacios tipo hendidura que se asemejan a los alvéolos. Los tumores alveolares se localizan con más frecuencia en el tronco y en las extremidades, y son los de peor pronóstico. El **tipo pleomórfico** (forma adulta) es infrecuente en la infancia y supone menos del 1% de los casos.

Manifestaciones clínicas

El signo inicial más frecuente de rhabdomiosarcoma es una masa que puede ser dolorosa o no. Los síntomas están causados por desplazamiento u obstrucción de estructuras normales (tabla 527.1). El origen en la nasofaringe puede estar asociado a congestión nasal, respiración oral, epistaxis y dificultad para tragar y masticar. La extensión regional al interior del cráneo puede causar parálisis de par craneal, ceguera y signos de hipertensión intracranial con cefalea y vómitos. Cuando el tumor se localiza en la cara o en la mejilla puede producir tumefacción, dolor, trismo y, si se extiende, parálisis de

Tabla 527.2 Trastornos genéticos asociados con el rhabdomiosarcoma

ENFERMEDAD	ANOMALÍA GENÉTICA
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	Supresión y pérdida de heterocigosisidad en el cromosoma 11p15 que afecta particularmente a IGF2, CDKAIC, H19 y/o LIT1
Síndrome de Gorlin (síndrome del nevus de células basales)	Mutación del gen PTCH
Síndrome de Costello	Mutación de H-RAS
Neurofibromatosis 1	Mutación de NF1
Síndrome de Li-Fraumeni	Mutación de TP53
Síndrome de aneuploidía abigarrada de mosaico	Mutación de BUB1B
Síndrome de rotura de Nimega (variante 1 del síndrome de ataxia-telangiectasia)	Mutación de NBS
Síndrome de Rubinstein-Taybi	Mutación de CREBBP
Síndrome de desajuste constitucional/reparación/deficiencia	Mutación de PSM2
Poliposis adenomatosa coli	Mutación de APC
Retinoblastoma hereditario	Mutación de RB1
Síndrome de blastoma pleuropulmonar familiar	Mutación de DICER
Síndrome de Noonan	Mutación de PTPN11
Síndrome de Werner	Mutación RECOL2

De Parham DM, Alaggio R, Coffin CM: Myogenic tumors in children and adolescents, *Pediatr Dev Path* 15(1):S211-S236, 2012 (Table 3, p. 214).

pares craneales. Los tumores en el cuello pueden producir tumefacción progresiva con síntomas neurológicos después de la extensión regional. Los tumores primarios de la órbita se diagnostican habitualmente pronto en su evolución porque producen exoftalmos, edema periorbitario, ptosis, cambio de agudeza visual y dolor local. Cuando el tumor se localiza en el oído medio, los signos iniciales más frecuentes son dolor, hipoacusia, otorrea crónica

o una masa en el conducto auditivo; la diseminación del tumor produce parálisis de par craneal y signos de masa intracranial en el lado afectado. El rabdomiosarcoma laringeo puede producir tos perruna persistente y estridor progresivo. Los pediatras deben estar alerta ante la posibilidad de tumor, porque la mayoría de estos signos y síntomas están asociados también a enfermedades frecuentes en la infancia.

El rabdomiosarcoma del *tronco* o de las *extremidades* se detecta a menudo después de un traumatismo, y al principio puede considerarse un **hematoma**. Si la tumefacción no remite o aumenta, debe sospecharse malignidad. La afectación del aparato genitourinario puede producir hematuria, obstrucción de la vía urinaria baja, infección urinaria recurrente, incontinencia o una masa detectable en la exploración abdominal o rectal. El tumor *paratesticular* se manifiesta habitualmente como una masa indolora de crecimiento rápido en el escroto. El rabdomiosarcoma *vaginal* puede manifestarse como una masa en forma de uva de tejido tumoral que protruye por el orificio vaginal, denominada **sarcoma botrioides**, y puede causar síntomas urinarios o del intestino grueso. Puede provocar hemorragia vaginal u obstrucción uretral o rectal. El tumor uterino primario puede producir hallazgos parecidos.

Los tumores en cualquier localización pueden diseminarse pronto y causar síntomas de dolor o disnea asociados a metástasis pulmonares. La afectación ósea extensa puede producir hipercalcemia sintomática. En estos casos puede ser difícil identificar el tumor primario.

Diagnóstico

El diagnóstico precoz de rabdomiosarcoma requiere un grado de sospecha elevado. El aspecto microscópico es el de un tumor de células pequeñas, redondas y azules. El neuroblastoma, el linfoma y el sarcoma de Ewing son también **tumores de células pequeñas, redondas y azules** que deben distinguirse del rabdomiosarcoma. El diagnóstico diferencial depende de la

localización. El diagnóstico definitivo se hace con biopsia, análisis microscópico y resultados de las tinciones inmunohistoquímicas y análisis de la expresión PAX/FOXO1. Una lesión en una extremidad puede confundirse con hematoma o **hemangioma**, una lesión orbital que produce exoftalmos puede tratarse como **celulitis orbitaria** o pueden pasar desapercibidos síntomas de obstrucción de la vejiga urinaria. Los adolescentes pueden ignorar o sentir vergüenza a la hora de mencionar una lesión paratesticular durante mucho tiempo. Por desgracia, suelen pasar varios meses entre los síntomas iniciales y la biopsia.

Las pruebas diagnósticas dependen principalmente de la región afectada. Es necesario hacer una TC o una RM para evaluar el tumor primario. Si hay signos y síntomas en la región de cabeza y cuello, deben analizarse las radiografías en busca de una masa tumoral y de signos de erosión ósea. Debe hacerse una RM para identificar extensión intracranal o afectación meníngea, y también para detectar afectación ósea o erosiones en la base del cráneo. En los tumores abdominales o pélvicos, la TC con contraste o la RM pueden ayudar a delinear el tumor (figs. 527.1 y 527.2). Debe realizarse gammagrafía ósea, TC torácica y punción-aspiración y biopsia de médula ósea bilateral para evaluar la presencia de metástasis y planificar el tratamiento. Es posible que ciertos pacientes de bajo riesgo no necesiten una evaluación de la médula ósea. La tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa puede mejorar la estadificación.

El elemento más importante de la evaluación diagnóstica es el *análisis del tejido tumoral*, que comprende tinciones inmunohistoquímicas especiales e inmunotinciones. La genética molecular es importante para detectar transcritos de fusión en el rabdomiosarcoma alveolar (PAX-FOXO1). También hay que obtener muestras de ganglios linfáticos para detectar la presencia de diseminación, sobre todo en los tumores en las extremidades y en niños mayores de 10 años con tumores paratesticulares.

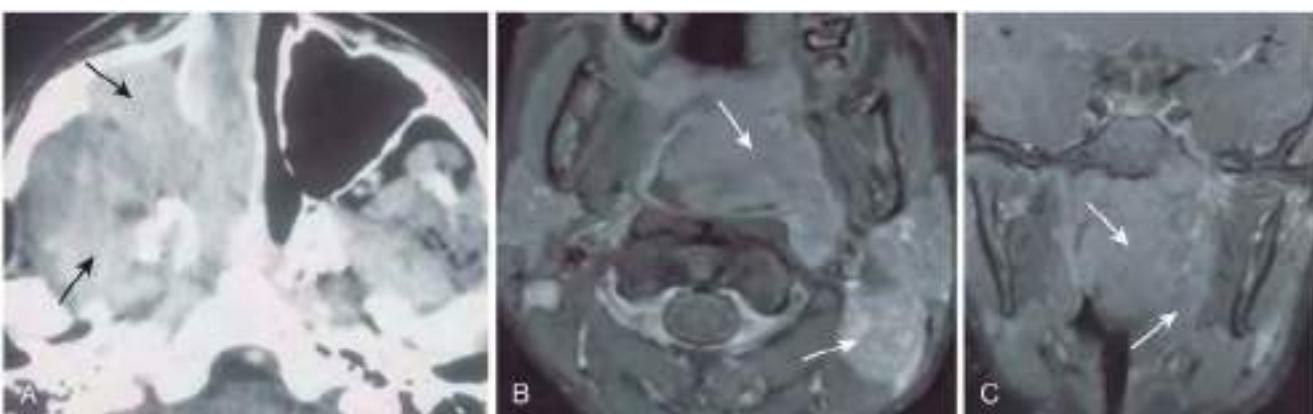
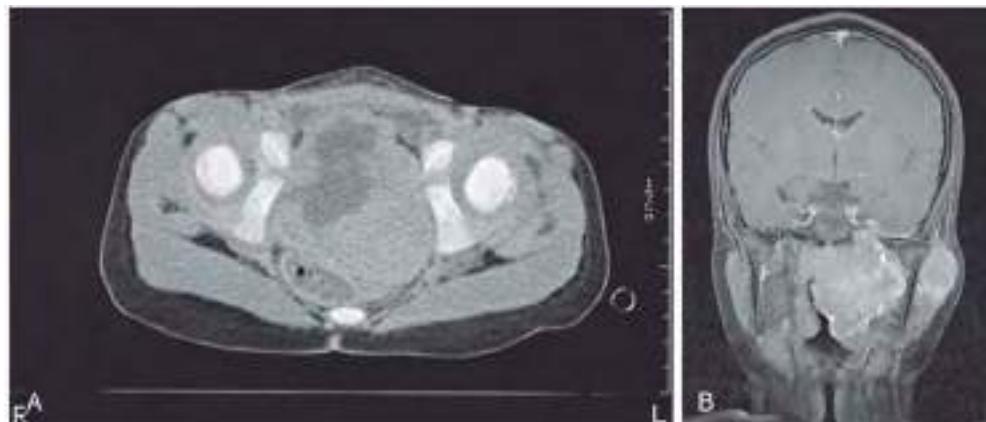


Fig. 527.2 Rabdomiosarcoma. A, La TC con contraste axial de la cavidad nasal demuestra una gran masa de tejido blando agresivo que involucra el seno maxilar derecho y la fosa infratemporal (flechas). B, Imagen de RM axial, y C, imagen de RM coronal ponderada por contraste T1, demuestran una masa infiltrante que involucra el espacio de la mucosa faríngea, el espacio del masticador infratemporal izquierdo, la base del cráneo y el seno esfenoidal (flechas). (De Haaga JR, Boll DT, editors: CT and MRI of the whole body, ed 6, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig. 26-16, p. 769.)

Tratamiento

El tratamiento es multidisciplinar e implica al oncólogo pediátrico, al cirujano pediátrico o a otro subespecialista quirúrgico, y con mucha frecuencia al especialista en radioterapia oncológica. Solo debe intentarse la cirugía inicialmente si es posible extirpar el tumor por completo, con bordes negativos, sin pérdida de función y sin deformidad estética importante. Por desgracia, la mayoría de los rhabdomiosarcomas no son extirpables por completo en el momento del diagnóstico. El tratamiento se basa en la clasificación del riesgo del tumor, determinada por el estadio tumoral, la histología tumoral y/o estado de fusión, y la proporción de tumor resecado quirúrgicamente antes de la quimioterapia («grupo quirúrgico»). El estadio depende de la localización primaria (favorable o desfavorable), la invasividad del tumor (T1 o T2), el estado de los ganglios linfáticos, el tamaño del tumor y la presencia de metástasis. Las *localizaciones favorables* son las regiones genital femenina, paratesticular, y cabeza y cuello (no parameníngea). Todas las demás se consideran desfavorables. La tabla 527.3 muestra el sistema de estadificación del Children's Oncology Group.

Debe ofrecerse a los pacientes su incorporación a estudios clínicos. La tabla 527.4 muestra la estratificación del riesgo y el pronóstico. Los pacientes de riesgo bajo pueden curarse con tratamiento mínimo (vincristina y actinomicina con o sin dosis bajas de ciclofosfamida). La radioterapia puede ser útil en caso de tumor residual después de la cirugía inicial. El tratamiento de los pacientes de riesgo intermedio consiste en vincristina, actinomicina, ciclofosfamida e irinotecán, además de radioterapia. Para los pacientes con enfermedad de alto riesgo, los enfoques que usan poliquimioterapia intensiva no han mejorado el resultado, y se están investigando nuevos enfoques.

Pronóstico

Los factores pronósticos son la edad, el estadio, la histología/estado de fusión y la localización primaria. Un 80-90% de los pacientes con tumor extirpable e histología favorable tiene una supervivencia prolongada sin enfermedad. El tumor inextirpable localizado en algunas regiones favorables, como la órbita, tiene también una probabilidad alta de cura-

ción. Aproximadamente, el 65-70% de los pacientes con tumor que no se ha extirpado por completo consigue también una supervivencia sin enfermedad a largo plazo. Los pacientes con enfermedad diseminada tienen un pronóstico desfavorable; solo el 50% consiguen la remisión y menos del 50% de estos se cura. Los niños mayores tienen peor pronóstico que los más pequeños. En todos los pacientes es muy importante vigilar los efectos tardíos del tratamiento del cáncer. Los efectos tardíos son esterilidad por ciclofosfamida, efectos tardíos en el campo de radiación como disfunción vesical, esterilidad, cataratas, alteración del crecimiento óseo y segundos tumores.

OTROS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

Los sarcomas de partes blandas *distintos del rhabdomiosarcoma* son un grupo heterogéneo de tumores que suponen el 3% de todos los cánceres en la infancia (tabla 527.5). Gran parte de la información sobre su evolución natural y tratamiento procede de estudios en pacientes adultos porque son relativamente poco frecuentes en los niños. En los niños, la mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 12 años, con una proporción masculina/femenina de 2,3:1. Estos tumores normalmente se localizan con frecuencia en el tronco o en las extremidades inferiores. Los tipos histológicos más frecuentes son: **sarcoma sinovial** (42%), **fibrosarcoma** (13%), **histiocitoma fibroso maligno** (12%) y **tumores neurogénicos** (10%). Los análisis de genética molecular a menudo son útiles para el diagnóstico, porque algunos de estos tumores tienen translocaciones cromosómicas características. El tamaño del tumor, el estadio (grupo clínico), la invasividad y el grado histológico están correlacionados con la supervivencia.

La cirugía sigue siendo la pieza clave del tratamiento, pero antes de la resección quirúrgica debe realizarse una evaluación minuciosa en busca de metástasis pulmonares y óseas. La quimioterapia y la radioterapia pueden estar indicadas en tumores grandes, de grado alto e irresecables. La utilidad de la quimioterapia en los sarcomas de partes blandas distintos del rhabdomiosarcoma no está tan bien definida como en el rhabdomiosarcoma. Los pacientes con tumores grandes (más de 5 cm), de alto grado, inextirpables

Tabla 527.3 Sistema de estadificación del rhabdomiosarcoma

ESTADIO	LOCALIZACIÓN	ESTADIO T	TAMAÑO	ESTADO DE LOS GANGLIOS	METÁSTASIS
1	Favorable	T1 o T2	a o b	N0 o N1 o Nx	M0
2	Desfavorable	T1 o T2	a	N0 o Nx	M0
3	Desfavorable	T1 o T2	a b	N1 N0 o N1 o Nx	M0
4	Cualquiera	T1 o T2	a o b	N0 o N1 o Nx	M1

T1, Confinado en región anatómica de origen; T2, extensión y/o fijado a tejido circundante.

Tamaño: a, <5 cm de diámetro; b, ≥5 cm de diámetro.

Ganglios: N0, ganglios linfáticos regionales no afectados; N1, ganglios linfáticos regionales afectados; Nx, estado de ganglios linfáticos regionales desconocido.

Metástasis: M0, no hay metástasis a distancia; M1, hay metástasis presentes (incluye citología positiva en líquido cefalorraquídeo, líquido pleural o líquido peritoneal).

Tabla 527.4 Grupos de riesgo y pronóstico del rhabdomiosarcoma, Children's Oncology Group

GRUPO DE RIESGO	ESTADIO/GRUPO	HISTOLOGÍA	SSE A LARGO PLAZO
Bajo, subgrupo 1	Estadio 1, grupos I-II Estadio 1, grupo III (órbita) Estadio 2, grupos I-II	Embrionaria	85-95%
Bajo, subgrupo 2	Estadio 1, grupo III (no órbita) Estadio 3, grupos I-II	Embrionaria	70-85%
Intermedio	Estadio 2-3, grupo III Estadio 1-3, grupo I-III	Embrionaria Alveolar	73% 65%
Alto	Estadio 4, grupo IV Estadio 4, grupo IV	Embrionaria Alveolar	35% 15%

SSE, supervivencia sin eventos.

De Hawkins DS, Spunt SL, Skapek SX: Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: soft tissue sarcomas, *Pediatr Blood Cancer* 60:1001-1008, 2013, (Table I, p. 1002).

Tabla 527.5 Características de los tipos más frecuentes de sarcomas de partes blandas distintos del rabdomiosarcoma

TIPO DE TEJIDO	TUMOR	EVOLUCIÓN NATURAL Y BIOLOGÍA
Fibroso	Fibrosarcoma	Sarcoma de partes blandas más frecuente en menores de 1 año. El fibrosarcoma congénito es un cáncer de grado bajo que habitualmente se origina en las extremidades o el tronco y no suele metastatizar. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica; puede haber respuesta notable a la quimioterapia preoperatoria. En los niños mayores de 4 años la evolución natural es parecida a la de los adultos (tasa de supervivencia a 5 años del 60%). En pacientes con fibrosarcoma y fusiones de <i>TRK</i> , se han producido grandes respuestas con nuevos agentes dirigidos a <i>TRK</i> . Se emplea con frecuencia extirpación quirúrgica amplia y quimioterapia preoperatoria. Asociado a t(12;15)(p13;q25) o trisomía 11, también +8, +17, +20
Nervios periféricos	Neurofibrosarcoma	También denominado tumor maligno de la vaina nerviosa periférica. Se desarrolla hasta en el 16% de los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 (NF1); casi el 50% se produce en pacientes con NF1. Se han detectado delecciones del cromosoma 22q11-q13 o 17q11 y mutaciones p53. Suelen originarse en el tronco o las extremidades y, por lo general, es localmente invasivo. Es necesaria una extirpación quirúrgica completa para la supervivencia; respuesta inadecuada a la quimioterapia
Sinovial	Sarcoma sinovial	En algunas series es el sarcoma de partes blandas distinto del rabdomiosarcoma más frecuente. A menudo se manifiesta en la tercera década, pero el 33% de los pacientes son menores de 20 años. Por lo general, se origina alrededor de la rodilla o en el muslo y se caracteriza por translocación no aleatoria t(X;18)(p11;q11). Es necesaria una extirpación quirúrgica amplia. La radioterapia es efectiva en el tumor residual microscópico y la ifosfamida es activa en el tumor avanzado
Desconocido	Sarcoma alveolar de partes blandas	Tumor de crecimiento lento; tiende a recidivar o a metastatizar en el pulmón y el encéfalo años después del diagnóstico. Es más frecuente en las extremidades y en la cabeza y el cuello. No responde a la quimioterapia

bles o con metástasis son tratados con quimioterapia múltiple además de radioterapia y/o cirugía. Los pacientes con tumores pequeños (menos de 5 cm) extirpados por completo son tratados por lo general solo con cirugía y es previsible un pronóstico excelente con independencia de si el tumor es de grado alto o bajo.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

significativamente más alto de osteosarcoma. Al principio se pensó que en estos pacientes el osteosarcoma se localizaba solo en zonas irradiadas previamente, pero los estudios posteriores mostraron que también aparecen en localizaciones alejadas del campo de irradiación original del retinoblastoma. En estos pacientes, la predisposición a presentar un osteosarcoma puede estar relacionada con la pérdida de heterocigosidad del gen *RB*. El osteosarcoma aparece también en el **síndrome de Li-Fraumeni**, un síndrome de cáncer familiar asociado a mutaciones de línea germlinal del gen *P53*. Los familiares de primer grado de los niños con síndrome de Li-Fraumeni tienen diversos cánceres, como carcinoma de mama, sarcomas de partes blandas, tumores del sistema nervioso central (SNC), leucemia y carcinomas corticales suprarrenales, y otros cánceres. El **síndrome de Rothmund-Thompson** es una condición poco frecuente asociada a talla baja, telangiectasias cutáneas, manos y pies pequeños, hipoplasia o ausencia de los pulgares y riesgo alto de osteosarcoma. El osteosarcoma puede estar causado también por irradiación de un sarcoma de Ewing, irradiación craneoespinal por tumores del SNC o irradiación a dosis altas de otros cánceres. Otros trastornos benignos que pueden estar asociados a transformación maligna en el osteosarcoma son: enfermedad de Paget, encondromatosis, exostosis hereditaria múltiple y displasia fibrosa (v. cap. 528.2).

El diagnóstico histopatológico de osteosarcoma se hace mediante demostración de una neoplasia de células fusiformes, polimorfas, de alta malignidad asociadas a formación de hueso y osteoide maligno. Hay cuatro subtipos histopatológicos de osteosarcoma de grado alto convencional: osteoblástico, fibroblástico, condroblástico y telangiectásico. No hay diferencias significativas en el pronóstico asociadas a los distintos subtipos histopatológicos, aunque es posible que el componente condroblástico responda peor a la quimioterapia. Está evaluándose la implicación pronóstica de distintos genes como genes relacionados con la resistencia a fármacos, genes supresores tumorales y genes relacionados con la apoptosis.

El **osteosarcoma telangiectásico** puede confundirse con un quiste óseo aneurismático debido a su aspecto lítico en las radiografías. El osteosarcoma de grado alto se localiza por lo general en la región diafisaria de huesos largos e invade la cavidad medular. También puede asociarse a masa de partes blandas. Hay que distinguir dos variantes de osteosarcoma, paraóstico y perióstico, del osteosarcoma convencional mediante sus signos clínicos característicos. El **osteosarcoma parostal** es un tumor bien diferenciado de grado bajo que no invade la cavidad medular y que se localiza con más frecuencia en la cara posterior del fémur distal. La resección quirúrgica como tratamiento único es curativa en muchos pacientes y la propensión a las metástasis es baja. El **osteosarcoma perióstico** es una variante infrecuente que se localiza en la superficie del hueso, pero con una tasa más alta de metástasis que el tipo parostal, y tiene un pronóstico intermedio.

Capítulo 528

Neoplasias óseas

528.1 Tumores óseos malignos

Carola A.S. Arndt

La incidencia anual de tumores óseos malignos en Estados Unidos es de aproximadamente 7 casos por millón de niños blancos menores de 14 años, con una incidencia ligeramente más baja en niños afroamericanos. El **osteosarcoma** es el tumor óseo maligno primario más común en niños y adolescentes, seguido por el **sarcoma de Ewing** (tabla 528.1; fig. 528.1). En niños menores de 10 años es más frecuente el sarcoma de Ewing que el osteosarcoma. Ambos tipos de tumores son más probables en la segunda década de la vida.

OSTEOSARCOMA

Epidemiología

La incidencia anual de osteosarcoma en Estados Unidos es de 5,6 casos por millón de niños menores de 15 años. El periodo de riesgo máximo de presentar un osteosarcoma es durante el estirón de crecimiento en la adolescencia, lo que hace sospechar una asociación entre crecimiento óseo rápido y transformación maligna. Los pacientes con osteosarcoma son más altos que los niños de su misma edad.

Patogenia

Aunque se desconoce la causa del osteosarcoma, ciertas condiciones genéticas o adquiridas predisponen a los pacientes a presentar un osteosarcoma. Los pacientes con **retinoblastoma hereditario** tienen un riesgo

Tabla 528.1 Comparación de las características del osteosarcoma y de los tumores de la familia del sarcoma de Ewing

CARACTERÍSTICA	OSTEOSARCOMA	FAMILIA DE TUMORES DEL SARCOMA DE EWING
Edad	Segunda década	Segunda década
Raza	Todas	Principalmente blancos
Sexo (M:F)	1,5:1	1,5:1
Predisposición	Retinoblastoma, síndrome de Li-Fraumeni, enfermedad de Paget, radioterapia	Ninguna conocida
Localización	Metáfisis de huesos largos	Diáfisis de huesos largos, huesos planos
Presentación	Dolor y tumefacción local; antecedente de lesión frecuente	Dolor y tumefacción local; fiebre
Signos radiográficos	Destrucción esclerótica (lítica con menos frecuencia); patrón en sol naciente	Principalmente lítica, reacción perióstica multilaminar («capas de cebolla»)
Diagnóstico diferencial	Sarcoma de Ewing, osteomielitis	Osteomielitis, granuloma eosinófilo, linfoma, neuroblastoma, rhabdomiosarcoma
Metástasis	Pulmones, huesos	Pulmones, huesos
Tratamiento	Quimioterapia Extirpación quirúrgica del tumor primario	Quimioterapia Radioterapia y/o cirugía del tumor primario
Pronóstico	Curación del 70% sin metástasis; supervivencia ≤20% con metástasis al hacer el diagnóstico	Curación del 65-75% sin metástasis; supervivencia del 20-30% con metástasis al hacer el diagnóstico

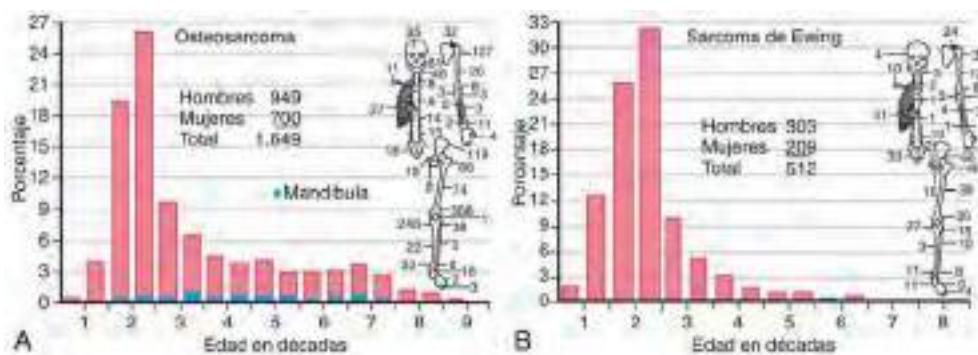


Fig. 528.1 A, Edad y distribución esquelética de 1.649 casos de osteosarcoma en los archivos de la Clínica Mayo. B, Edad y distribución esquelética de 512 casos de sarcoma de Ewing en los archivos de la Clínica Mayo. (De Unni KK, editor: Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 11,087 cases, ed 5, Philadelphia, 1996, Lippincott-Raven. Reproducido con autorización de la Mayo Foundation.)

Manifestaciones clínicas

El dolor, la cojera y la tumefacción son los síntomas iniciales más frecuentes del osteosarcoma. Los síntomas iniciales pueden atribuirse a una lesión deportiva o a un esguince, porque estos tumores afectan con más frecuencia a adolescentes activos; todo dolor óseo o articular que no responda al tratamiento conservador en un plazo de tiempo razonable debe evaluarse de manera exhaustiva. Los hallazgos clínicos adicionales pueden ser limitación de la movilidad, derrame articular, dolor a la palpación y aumento de temperatura. Los resultados de los análisis de laboratorio ordinarios, como hemograma completo y pruebas bioquímicas, suelen ser normales, aunque puede estar elevada la fosfatasa alcalina o la lactato deshidrogenasa.

Diagnóstico

Debe sospecharse un tumor óseo en un paciente que tiene dolor óseo profundo, que a menudo lo despierta por la noche, y tiene una masa palpable con signos radiográficos de una lesión. Esta lesión puede ser mixta, lítica y blástica, pero es habitual la formación de hueso nuevo. La imagen radiográfica típica del osteosarcoma es un *patrón en sol naciente* (fig. 528.2). Si se sospecha un osteosarcoma, debe enviarse al paciente a un hospital con experiencia en el tratamiento de estos tumores. La biopsia y la resección quirúrgica deben realizarlas el mismo cirujano, de modo que la incisión para la biopsia no comprometa la técnica de conservación de la extremidad definitiva. Por lo general, en el momento de la biopsia inicial se obtiene tejido para pruebas moleculares y biológicas. Antes de la biopsia debe hacerse una RM de la lesión primaria y de todo el hueso para evaluar la proximidad del tumor a vasos sanguíneos y nervios, extensión a partes blandas y articulaciones, y lesiones no contiguas. La evaluación de la metástasis incluye

TC torácica y gammagrafía ósea o tomografía por emisión de positrones (PET) para detectar metástasis pulmonares y óseas o de tejidos blandos, respectivamente. El **diagnóstico diferencial** de una lesión ósea lítica comprende histiocitosis, sarcoma de Ewing, linfoma y quiste óseo.

Tratamiento

Con quimioterapia y cirugía, la tasa de supervivencia sin enfermedad a los 5 años de los pacientes con osteosarcoma en una extremidad sin metástasis es del 65-75%. Para lograr la curación es importante una resección quirúrgica completa del tumor. El protocolo actual consiste en tratar a los pacientes con quimioterapia preoperatoria para facilitar las técnicas quirúrgicas de conservación de la extremidad y tratar las micrometástasis de inmediato. Hasta el 80% de los pacientes puede tratarse con técnicas de conservación de la extremidad después de la quimioterapia inicial. Es importante reanudar la quimioterapia lo antes posible después de la cirugía. Las metástasis pulmonares presentes en el momento del diagnóstico deben extirparse mediante toracotomía en algún momento del tratamiento. Los fármacos activos utilizados en los protocolos de poliquimioterapia para el osteosarcoma convencional son la doxorubicina, el cisplatino, el metotrexato y la ifosfamida.

Uno de los factores pronósticos más importantes en el osteosarcoma es la *respuesta histológica a la quimioterapia*; una respuesta histológica deficiente supone un 10% o más de tumor viable. El MAP (metotrexato, doxorubicina, cisplatino) es el régimen de quimioterapia estándar para el osteosarcoma. Después de llevar a cabo una cirugía de salvamento de la extremidad, es necesario realizar una rehabilitación y fisioterapia intensivas para asegurar un resultado funcional máximo. La intensificación de la terapia mediante



Fig. 528.2 Radiografía de un osteosarcoma femoral con formación ósea en «sol naciente» característica.

la adición de ifosfamida y etopósido en pacientes con una respuesta histológica deficiente después de la quimioterapia de inducción con MAP no ha mejorado el resultado.

En los pacientes en los que es necesaria una amputación, es fundamental colocar una prótesis y reeducar la marcha pronto para permitirles reanudar las actividades cotidianas lo antes posible. Antes del tratamiento quirúrgico definitivo, los pacientes con tumores en huesos de carga deben aprender a usar muletas para no sobrecargar los huesos debilitados y sufrir una fractura patológica. No se conoce bien la utilidad de la quimioterapia en el osteosarcoma parostal o periótico y, por lo general, se reserva para pacientes con tumores que tienen un aspecto microscópico de grado alto.

Pronóstico

La resección quirúrgica como tratamiento único es curativa solo en pacientes con osteosarcoma parostal de bajo grado. El osteosarcoma convencional precisa poliquimioterapia. Hasta el 75% de los pacientes con osteosarcoma en una extremidad sin metástasis se curan con los protocolos de poliquimioterapia actuales. El pronóstico no es tan favorable en los pacientes con tumores pélvicos como en los pacientes con tumores primarios de las extremidades. También puede curarse el 20-30% de los pacientes con pocas metástasis pulmonares mediante quimioterapia intensiva y resección de nódulos pulmonares. Los pacientes con metástasis óseas y los que tienen numerosas metástasis pulmonares tienen un pronóstico muy desfavorable. El seguimiento a largo plazo de los pacientes con osteosarcoma es importante para vigilar los efectos tardíos de la quimioterapia, como cardiotoxicidad por antraciclina y pérdida de audición por cisplatino. Los pacientes con metástasis pulmonares aisladas tardías pueden curarse con resección quirúrgica de las metástasis como tratamiento único.

SARCOMA DE EWING

Epidemiología

La incidencia de sarcoma de Ewing en Estados Unidos es de 2,1 casos por millón de niños. Es poco frecuente en niños afroamericanos. El sarcoma de Ewing, un sarcoma óseo indiferenciado, puede originarse también en las partes blandas. Los protocolos terapéuticos de estos tumores son los mismos para los de origen óseo o de partes blandas. Las localizaciones anatómicas de los tumores óseos primarios son bastante uniformes entre las extremidades y el eje central (pelvis, columna vertebral y pared torácica). Los tumores

primarios originados en la pared torácica se denominan con frecuencia **tumores de Askin**.

Patogenia

La tinción inmunohistoquímica facilita el diagnóstico de sarcoma de Ewing para distinguirlo de los **tumores de células pequeñas, redondas y azules** como el linfoma, el rhabdomiosarcoma y el neuroblastoma. Las tinciones inmunohistoquímicas pueden ser positivas para ciertos marcadores nerviosos en las células tumorales (enolasa neuronal específica y S-100), sobre todo en los tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos. No presentan reactividad con marcadores musculares (p. ej., desmina, actina). Además, la tinción MIC-2 (CD99) es positiva habitualmente. En la mayoría de los tumores de la familia del sarcoma de Ewing se observa una translocación cromosómica específica, t(11;22) o una variante de esta. El análisis de la translocación mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH) o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para los productos génicos de fusión EWS/FLI1 o EWS/ERG (u otras variantes) se utilizan de manera habitual para el diagnóstico.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas del sarcoma de Ewing son parecidos a los del osteosarcoma. Los síntomas de presentación habituales son: dolor, tumefacción, limitación de la movilidad y dolor a la palpación sobre el hueso o las partes blandas afectadas. Los pacientes con tumores primarios gigantes en la pared torácica pueden tener disnea. Los pacientes con tumores primarios paravertebrales o vertebrales pueden tener síntomas de compresión de la médula espinal. El sarcoma de Ewing se asocia con frecuencia a **manifestaciones sistémicas** como fiebre y pérdida de peso, y puede ir acompañado de elevación de marcadores inflamatorios; es posible que los pacientes reciban tratamiento por sospecha de osteomielitis o fiebre idiopática. También es posible un retraso diagnóstico al atribuir el dolor o la tumefacción a una lesión deportiva. La biopsia y el diagnóstico del tejido deben ser considerados para los pacientes que se presentan con lesiones óseas sospechosas, ya que incluso la apariencia del sarcoma de Ewing puede parecer similar a la de una infección y la evolución puede ser rápida. Los procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de la infección pueden contaminar el campo quirúrgico e impactar en los resultados del tratamiento.

Diagnóstico

Debe sospecharse un diagnóstico de sarcoma de Ewing en un paciente con dolor y tumefacción, con o sin síntomas sistémicos, y con una imagen radiográfica de lesión ósea principalmente lítica con reacción periótica, la imagen característica en **capas de cebolla** (fig. 528.3). A menudo se observa una masa de partes blandas grandes asociada en la RM o en la TC (fig. 528.4). El **diagnóstico diferencial** comprende osteosarcoma, osteomielitis, histiocitosis de células de Langerhans, linfoma óseo primario, metástasis de neuroblastoma o rhabdomiosarcoma en el caso de una lesión exclusivamente de partes blandas. Debe enviarse a los pacientes a un hospital con experiencia en el tratamiento de tumores óseos malignos para evaluación y biopsia. Una evaluación exhaustiva de metástasis comprende TC torácica, gammagrafía ósea o PET, y punción-aspiración de médula ósea y biopsia de al menos dos localizaciones. Debe realizarse una RM del tumor y de todo el hueso afectado para determinar la extensión exacta de la masa ósea y de partes blandas y la proximidad del tumor a estructuras vasculonerviosas. Algunos estudios están analizando la PET con fluorodesoxiglucosa (FDG) para evaluar la respuesta al tratamiento.

El mismo cirujano debe hacer la biopsia y la resección quirúrgica para no comprometer la posibilidad de conservar la extremidad por una incisión de biopsia inadecuada. La biopsia de la lesión guiada por TC permite obtener con frecuencia tejido apropiado para el diagnóstico. Es importante obtener tejido adecuado para tinciones especiales y análisis moleculares.

Tratamiento

El mejor tratamiento de los tumores de la familia del sarcoma de Ewing es un método multidisciplinar integral en el que el cirujano, el oncólogo y el radioterapeuta planifican conjuntamente el tratamiento. La poliquimioterapia es importante porque puede reducir el volumen del tumor rápidamente y, por lo general, se administra antes de intentar el control local. En Norteamérica, el protocolo de **quimioterapia** para el sarcoma de Ewing sin metástasis comprende vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido e ifosfamida. La quimioterapia produce habitualmente una disminución de volumen notable de la masa de partes blandas y un alivio del dolor considerable y rápido. Los pacientes con sarcoma de Ewing sin metástasis tienen un pronóstico mejor cuando se tratan con un ciclo de 14 días que con un ciclo de 21 días. Los estudios actuales están determinando la adición de **inhibidores de la**



Fig. 528.3 Radiografía de un sarcoma de Ewing tibial en la que se observa elevación perióstica o «capas de cebolla».



Fig. 528.4 Imagen de RM de un sarcoma de Ewing tibial con una masa de partes blandas grande asociada.

topoisomerasa a la quimioterapia estándar y la adición de inhibidores del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina para pacientes con enfermedad metastásica. Un estudio de un grupo cooperativo internacional está evaluando si la quimioterapia mielosupresora asociada de rescate con células madre es mejor que la quimioterapia con radioterapia pulmonar en los pacientes con metástasis pulmonares.

El sarcoma de Ewing se considera un tumor radiosensible, y es posible lograr el control local con **radioterapia** o **cirugía**. La radioterapia se asocia a riesgo de segundos cánceres provocados por la radiación, sobre todo osteosarcoma, así como defecto de crecimiento óseo en los pacientes que no han alcanzado la madurez esquelética. Muchos hospitales prefieren la resección quirúrgica, si es posible, para conseguir el control local. Es importante que el paciente use muletas si el tumor se localiza en un hueso de carga para evitar una fractura patológica antes de lograr el control local. La quimioterapia debe reanudarse lo antes posible después de la cirugía.

Pronóstico

Los pacientes con tumores en la región distal de una extremidad, pequeños y sin metástasis tienen el mejor pronóstico, con una tasa de curación de hasta el 75%. Los pacientes con tumores pélvicos tenían, hasta hace poco tiempo, un pronóstico mucho peor. Los pacientes con metástasis en el momento del diagnóstico, sobre todo óseas o en la médula ósea, tienen un pronóstico malo, y menos del 30% sobrevive a largo plazo. En estos pacientes están investigándose métodos nuevos, como la quimioterapia muy intensiva con rescate de células madre de sangre periférica.

El seguimiento a largo plazo de los pacientes con sarcoma de Ewing es importante por la posibilidad de efectos tardíos del tratamiento, como cardiotoxicidad por antraciclina, segundos tumores, sobre todo en el campo de radiación, y recidivas tardías, incluso 10 años después del diagnóstico inicial.

528.2 Tumores benignos y procesos pseudotumorales del hueso

Carola A.S. Arndt y A. Noelle Larson

Las lesiones óseas benignas en los niños son frecuentes en comparación con las neoplasias malignas de hueso relativamente poco frecuentes. Se debe considerar una amplia gama de posibilidades de diagnóstico cuando el médico se enfrenta a una lesión ósea no diagnosticada. Algunas lesiones, aunque son histológicamente benignas, pueden poner en peligro la vida, mientras que otras pueden ser localmente destructivas para el hueso. Muchas lesiones representan un hallazgo incidental que, si es asintomático, puede ser únicamente observado. Un grupo de lesiones característicamente benignas, incluyendo el osteocondroma, el fibroma no osificante, el quiste óseo unicameral y el encondroma, pueden ser fácilmente diagnosticadas en radiografías estándar sin necesidad de estudios adicionales de imagen. Otras condiciones requieren un estudio adicional para determinar el diagnóstico, cuando ningún elemento de la historia o de la prueba diagnóstica es suficiente para descartar la malignidad ([tabla 528.2](#)). Las lesiones benignas suelen ser indoloras, pero pueden ser dolorosas, especialmente si la lesión está causando destrucción ósea local o si hay una fractura patológica inminente. El **dolor nocturno** que despierta al niño sugiere una malignidad, pero el alivio de dicho dolor con aspirina es común en los osteomas osteoides. Las lesiones que se agrandan rápidamente generalmente están asociadas con malignidad, pero varias lesiones benignas, como los quistes óseos aneurismáticos, pueden agrandarse más rápidamente que la mayoría de las malignidades. Varias afecciones, como la **osteomielitis**, pueden simular la aparición de tumores óseos.

Muchos tumores óseos benignos se diagnostican incidentalmente o después de una **fractura** patológica. El tratamiento inicial de estas fracturas es similar al de las fracturas no patológicas en el mismo lugar. Es inusual que los tumores óseos benignos interfieran con la curación de la fractura, pero el área de debilidad normalmente permanece, y la refractura es común. Las fracturas rara vez tienen como resultado la resolución del tumor, que por lo general es tratado después de que la fractura se haya curado. Sin embargo, las fracturas alrededor de la cadera frecuentemente requieren tratamiento inmediato para estabilizar el cuello femoral y restaurar la alineación anatómica.

Las radiografías de cualquier lesión ósea sospechosa deben obtenerse siempre en dos planos. Pueden ser necesarios estudios adicionales para ayudar a llegar al diagnóstico correcto y para guiar el tratamiento. Aunque estas lesiones son benignas, las lesiones seleccionadas requieren interven-

Tabla 528.2 Características de los tumores óseos benignos pediátricos

LESIÓN	CURSO TÍPICO	PRUEBA MÁS COMÚN PARA CONFIRMAR EL DIAGNÓSTICO
Fibroma (fibroma no osificante, defecto cortical fibroso, defecto fibroso metafisario)	Observación; cirugía para tratar la fractura/fractura inminente (lesiones grandes y poco frecuentes)	Radiografía
Encondroma	Observación; tratar si es sintomático	Radiografía, ocasionalmente RM
Osteocondroma	Observación; escisión si es sintomático	Radiografía
Exostosis subungueal	Los síntomas justifican la escisión en la mayoría de los pacientes	Radiografía
Quiste unicameral/de hueso simple	Observación; tratar si se produce una fractura para prevenir otras fracturas	Radiografía, ocasionalmente RM
Osteoma osteoide	AINE; pero los síntomas justifican la ablación percutánea para la mayoría de los pacientes	Radiografía, TC
Osificación heterotópica	Observación; si es sintomático, extirpar después de que el hueso esté maduro (>6 meses)	Radiografía, ± RM, TC
Displasia fibrosa	Observación; tratar si hay dolor o deformidades óseas	Radiografía, ± RM, ± biopsia
Osteomielitis regional multifocal crónica (enfermedad ósea reactiva)	Observación; tratamiento médico disponible si es sintomático; la patología es idéntica a la osteomielitis	Radiografías, RM; gammagrafía ósea para buscar otras lesiones; antibióticos para descartar la osteomielitis; biopsia
Histiocitosis de células de Langerhans	Variable; depende de la extensión de la enfermedad	Serie ósea radiográfica, RM, biopsia y análisis para descartar enfermedades sistémicas
Infección	Tratar con antibióticos prolongados, normalmente algunos por vía intravenosa; cirugía para el compromiso de la articulación/placa de crecimiento, absceso y enfermedad crónica	CRP, tasa de sedimentación, RSC con diferencial, cultivos de sangre, radiografías, ± RM, ± biopsia
Osteoblastoma	Localmente agresivo, tratar	Radiografía, TC, RM, biopsia
Quiste óseo aneurismático	Localmente agresivo, tratar	Radiografía, RM, biopsia
Condroblastoma	Localmente agresivo, tratar	Radiografía, RM, biopsia
Fibroma condromixoide	Localmente agresivo, tratar	Radiografía, RM, biopsia
Displasia osteofibrosa	Possiblemente localmente agresivo; variable	Radiografía, RM, biopsia
Adamantinoma	Maligno, tratar	Radiografía, RM, biopsia

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; CRP, proteína C reactiva; RM, resonancia magnética; RSC, recuento sanguíneo completo; TC, tomografía computarizada.

ción. Si se realiza una biopsia, siempre se deben obtener evaluaciones tanto microbiológicas como patológicas, y se debe tener en cuenta la posibilidad de malignidad al planificar el tracto de la biopsia. Es más probable que la biopsia con aguja no sea diagnóstica que la biopsia abierta. Aunque la biopsia abierta aumenta la morbilidad, a veces se puede realizar el tratamiento en el mismo entorno quirúrgico en función de la patología intraoperatoria.

El **osteocondroma (exostosis)** es uno de los tumores óseos benignos más frecuentes en los niños. Se desconoce su incidencia real, porque muchos son completamente asintomáticos y pasan desapercibidos. Los osteocondromas se producen en la infancia, en la metáfisis de un hueso largo, sobre todo el fémur distal, el húmero proximal y la tibia proximal. La lesión crece con el niño hasta la madurez esquelética. Los niños habitualmente lo presentan entre los 5 y los 15 años, cuando el niño o el padre o la madre descubren una masa ósea no dolorosa. Algunos se descubren por irritación de los tejidos blandos debido a fricción sobre la lesión durante actividades deportivas o de otro tipo. Las fracturas son raras. En las radiografías los osteocondromas son proyecciones pediculadas o con una base ancha en la superficie del hueso, por lo general en una dirección que se aleja de la articulación adyacente (fig. 528.5A). El hueso está en continuidad con el canal medular. La lesión radiográfica siempre es más pequeña que lo que indica la palpación, porque no se ve la cubierta de cartílago sobre la lesión. Esta cubierta de cartílago puede tener un grosor de 1 cm. Tanto la cortical del hueso como la cavidad medular del hueso afectado están en continuidad con la lesión. La degeneración maligna del condrosarcoma es infrecuente en los niños, pero se produce hasta en el 1% de los adultos. La eliminación de rutina no se realiza a menos que la lesión sea lo suficientemente grande como para causar síntomas, como dolor o compresión de los nervios, que se presentan con mayor frecuencia como una caída del pie. Los osteocondromas pueden ser diagnosticados solo por medio de radiografías, y a menos que los pacientes se presenten

con síntomas inusuales como el dolor nocturno, no suelen estar indicados estudios adicionales como la TC o la RM. Los pacientes deben ser referidos a una consulta ortopédica para recibir asesoramiento, pero el seguimiento radiográfico de rutina y el tratamiento deben basarse en los síntomas.

La **exostosis múltiple hereditaria** es una enfermedad relacionada poco frecuente caracterizada por la presencia de numerosos osteocondromas (fig. 528.5B). Los niños con afectación grave pueden tener talla baja, diferencia de longitud de las extremidades, detención fisaria parcial prematura y deformidad en las cuatro extremidades, incluyendo el genu valgo y la dislocación de la cabeza del radio a la altura del codo. Estos niños deben ser monitorizados cuidadosamente durante su crecimiento por un ortopedista pediátrico. Se recomienda realizar una RM de toda la columna vertebral durante la infancia para detectar lesiones óseas que crecen en el canal, que pueden provocar la compresión de la médula espinal y pueden darse hasta en un 20-30% de los pacientes (fig. 528.5C).

La **exostosis subungueal** es un osteocondroma que se forma debajo del lecho ungual en un niño por lo demás sano. El lecho ungual puede decolorarse o levantarse, y la afeción suele ser dolorosa (fig. 528.6). Se puede diferenciar de una paroniquia o de una uña encarnada del pie mediante radiografías, que muestran una protuberancia ósea debajo del lecho ungual. El tratamiento debe consistir en la retirada de la uña, la escisión quirúrgica de la lesión y la reparación del lecho ungual. A pesar de la escisión quirúrgica, se puede producir una recurrencia hasta en el 5% de los pacientes.

El **encondroma** es una lesión benigna de cartílago hialino de localización central en el hueso. La mayoría son asintomáticos y se localizan frecuentemente en las manos. Se descubren de modo casual, aunque las fracturas patológicas conducen a menudo al diagnóstico. En las radiografías ocupan el canal medular, son radiotransparentes y bien delimitados. Pueden presentar calcificaciones punteadas o moteadas en su interior, pero esto es mucho más



Fig. 528.5 **A**, Radiografía lateral del húmero derecho que muestra el osteocondroma aislado. La lesión ósea está en continuidad con el canal medular y apunta hacia fuera del cartílago de crecimiento. **B**, Radiografía de cadera a tobillo en un niño con múltiples exostosis hereditarias (MEH) que muestra muchos osteocondromas en las rodillas y los tobillos. **C**, Imagen de RM sagital ponderada en T2 de la columna cervical en una mujer de 15 años con MHE que se sometió a una RM de rutina de detección cervical, que detectó estenosis espinal asintomática causada por el osteocondroma C6. Se sometió a una descompresión urgente.



Fig. 528.6 **A**, Fotografía del dedo gordo del pie que muestra la anomalía del lecho ungual. **B**, Vista lateral y oblicua del dedo gordo del pie izquierdo que muestra exostosis subungueal. Estas lesiones son normalmente dolorosas y requieren una extirpación quirúrgica.

frecuente en adultos que en niños. Casi todos los encondromas en niños son solitarios y pequeños. En la mayoría es suficiente la observación, y el legrado y el injerto óseo se reservan para los encondromas sintomáticos o suficientemente grandes para debilitar la estructura ósea. Las lesiones grandes con gran afectación pueden representar un **condrosarcoma de bajo grado**. La afectación multifocal se denomina **enfermedad de Ollier** y puede causar displasia ósea, talla baja, diferencia de longitud de las extremidades y deformidad articular. Puede ser necesaria la cirugía para corregir o prevenir dichas deformidades. Si los encondromas múltiples se asocian a angiomas de partes blandas se denominan **síndrome de Maffucci**. En estas dos enfermedades multifocales se observado una tasa alta de transformación maligna.

El **condroblastoma** es un tumor poco frecuente localizado por lo general en la epífisis de los huesos largos. La mayoría de los pacientes están en la segunda década de su vida y tienen rigidez o dolor ligero o moderado en la articulación adyacente. La atrofia muscular y el dolor a la palpación pueden ser los únicos hallazgos clínicos. La imagen radiográfica es una lesión radiotransparente bien delimitada en la epífisis o en la apófisis, a veces con extensión metafisaria a través de la fisis. La proximidad a la articulación puede producir deformación del hueso subcondral, derrame o erosión intraarticular (fig. 528.7). El reconocimiento es importante porque la mayoría de las lesiones se pueden curar con un legrado e injertos óseos antes de que se produzca la destrucción de la articulación o la fisis. La erradicación completa con un desbridamiento agresivo es difícil porque la lesión se encuentra en la placa de crecimiento y en la superficie de la articulación. La recurrencia es común, por lo que se requiere una monitorización continua. También pueden aparecer metástasis pulmonares.

El **fibroma condromixoide** es un tumor óseo benigno poco frecuente en los niños. Esta lesión metafisaria produce habitualmente dolor espontáneo y a la palpación, pero ocasionalmente es asintomático. La imagen radio-

gráfica es una lesión radiotransparente metafisaria, lobulada y excéntrica con bordes escleróticos, festoneados y nítidos. Su localización más frecuente es la extremidad inferior. El tratamiento habitual consiste en legrado e injerto óseo o resección en bloque.

El **osteoma osteoide** es un tumor óseo benigno pequeño que se encuentra en la tibia y el fémur proximales y en los elementos posteriores de la columna vertebral. La mayoría de estos tumores se diagnostican entre los 5 y 20 años de edad. El patrón clínico es característico, y consiste en un dolor incesante y gradualmente creciente que suele ser peor por la noche y que se alivia con antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los niños se ven afectados con mayor frecuencia que las niñas. Las lesiones vertebrales pueden causar escoliosis o síntomas que imitan un trastorno neurológico. El examen puede revelar cojera, atrofia y debilidad cuando la extremidad inferior está comprometida. La palpación y el rango de movimiento no alteran la molestia. Las radiografías pueden mostrar engrosamiento cortical, y la TC muestra hallazgos distintivos, con una lucecita metafisaria o diafisaria redonda u ovalada (0,5-1,0 cm de diámetro) rodeada de hueso esclerótico denso (fig. 528.8). La lucidez central, o *nido*, muestra una intensa captación en la gammagrafía ósea. Aproximadamente, el 25% de los osteomas osteoides no se visualizan en las radiografías simples, pero pueden ser identificados con la TC. Debido al pequeño tamaño de la lesión y su ubicación adyacente al hueso cortical grueso, la RM es pobre en el diagnóstico de los osteomas osteoides, revelando solo un cambio extenso de la señal T2 en toda la región. El tratamiento está dirigido a la eliminación de la lesión. Los pacientes pueden ser tratados con AINE, y los síntomas generalmente se resuelven en 1-2 años. La mayoría de los pacientes y las familias eligen el tratamiento. Los tratamientos percutáneos como la ablación por radiofrecuencia y la criablación se han convertido en el estándar de atención de las lesiones rutilarias. Todavía hay un papel ocasional para la resección quirúrgica abierta, si hay preocupación por la osteomielitis (**absceso de Brodie**), o la lesión está cerca del cartílago articular o las estructuras neurovasculares.

El **osteoblastoma** es un tumor de crecimiento progresivo y destructivo localmente con predilección por las vértebras, aunque puede localizarse en cualquier hueso. La mayoría de los pacientes nota un inicio gradual de dolor sordo, que puede estar presente durante meses antes de que el paciente solicite asistencia médica. Las lesiones vertebrales pueden producir síntomas o déficits neurológicos. La imagen radiográfica es variable y menos característica que la de otros tumores benignos. La TC y la RM están indicados. Alrededor del 25% produce cambios que hacen sospechar un tumor maligno, lo que hace necesaria la biopsia en muchos pacientes. Las lesiones vertebrales expansivas afectan con frecuencia a los elementos posteriores. El tratamiento consiste en legrado e injerto óseo o extirpación en bloque. Puede ser necesaria una estabilización quirúrgica de la columna vertebral.

Los **fibromas (fibroma no osificante, defecto fibroso cortical, defecto fibroso metafisario)** son lesiones fibrosas del hueso presentes en el 40% de los niños mayores de 2 años. Lo más probable es que sean un defecto de osificación más que una neoplasia y suelen ser asintomáticos. La mayoría se descubre de manera accidental al realizar radiografías por otros motivos, generalmente para descartar una fractura después de un traumatismo. A veces se producen fracturas patológicas a través de lesiones grandes poco frecuentes. La exploración física suele ser anodina. Las radiografías muestran



Fig. 528.7 Condroblastoma en una niña de 11 años con contractura por flexión de la rodilla izquierda. **A**, La radiografía lateral muestra una lesión epifisaria en la parte posterior proximal de la tibia. **B**, La imagen de RM sagital muestra el derrame de la rodilla y la extensión de la lesión en el espacio articular posterior. La paciente se sometió a una resección de la lesión y recuperó el movimiento normal de la rodilla.



Fig. 528.8 Resonancia magnética y tomografía computarizada en una niña de 15 años con dolor nocturno en la tibia izquierda. **A**, la RM coronal ponderada por T2 de las tibias bilaterales muestra un aumento del cambio de la señal T2 en la diáfisis de la tibia izquierda. **B**, La TC sagital muestra una lesión de base cortical menor de 1 cm típica del osteoma osteoide. La paciente fue tratada con ablación por radiofrecuencia percutánea.

una transparencia excéntrica bien delimitada en la metáfisis o en la cortical metafisaria (fig. 528.9). Las lesiones pueden ser multicamerales y expansivas, con extensión desde la cortical hasta el hueso medular. El eje mayor de la lesión es paralelo al del hueso. Alrededor del 50% son bilaterales o múltiples. Debido al aspecto radiográfico característico, la mayoría de las lesiones no requieren imágenes axiales, biopsia o tratamiento. Si el niño es asintomático, no se necesita ninguna otra monitorización para las lesiones características. Se puede esperar una regresión espontánea después de la madurez esquelética; y considerar la posibilidad de realizar un legrado e injertos óseos para las lesiones sintomáticas o para las lesiones que ocupan más del 50% del diámetro del hueso, debido al riesgo de una fractura patológica.

Los **quistes óseos unicamerales** pueden estar presentes a cualquier edad en la infancia, pero son infrecuentes en menores de 3 años y después de la madurez esquelética. Se desconoce la causa de estas lesiones llenas de líquido. Suelen resolverse espontáneamente después de la madurez del esqueleto, aunque la fractura patológica puede ser un problema significativo en el curso de la enfermedad. El diagnóstico generalmente sigue a una fractura patológica (fig. 528.10). Dichas fracturas pueden producirse con



Fig. 528.9 Radiografía anteroposterior de la rodilla que muestra un fibroma no osificante, que fue descubierto incidentalmente.

un traumatismo relativamente menor, como por ejemplo al lanzar o atrapar una pelota. Los quistes óseos unicamerales aparecen radiográficamente como lesiones solitarias y centralizadas dentro de la porción medular del hueso. Estos quistes son más comunes en el húmero o el fémur proximal. A menudo se extienden hasta (pero no a través de) el fémur y están muy marginados. La corteza se expande, pero esto no excede el ancho de la fisura adyacente. El tratamiento consiste en permitir que la fractura patológica se cure. Posteriormente, se pueden observar o tratar las lesiones del húmero. Las lesiones femorales proximales se suelen tratar debido al riesgo de fractura patológica. Los tratamientos incluyen la aspiración y la inyección de metilprednisolona o fosfato de calcio inyectable. Un ensayo controlado aleatorio (ECA) reciente mostró una tasa de curación del 42% con inyecciones de corticoides (1-3, media de 1,7 inyecciones) en comparación con la inyección de aspirado de médula ósea (23% de tasa de curación, 1-3 inyecciones, 2,1 de media). También se pueden realizar biopsias abiertas e injertos óseos con o sin fijación interna. La recurrencia es común a pesar del tratamiento quirúrgico. Con frecuencia es necesario repetir las inyecciones para tratar las lesiones recurrentes. Las tasas de curación son mayores con la inyección o el tratamiento quirúrgico en comparación con la observación, y se recomienda la fijación interna para las lesiones femorales proximales dado el alto riesgo de fractura.

El **quiste óseo aneurismático (QOA)** es una lesión reactiva del hueso generalmente observada en personas menores de 20 años. La lesión se



Fig. 528.10 Vista de la rotación externa del húmero izquierdo en una niña de 9 años que presentaba dolor tras caerse de la bicicleta. La imagen parece mostrar un quiste óseo simple.

caracteriza por espacios cavernosos que contienen sangre y agregados sólidos de tejido. Aunque su localización más frecuente es el fémur, la tibia y la columna vertebral, esta lesión expansiva y progresivamente creciente puede desarrollarse en cualquier hueso. Las radiografías muestran la destrucción y expansión excéntrica y lítica de la metáfisis rodeada por un fino borde esclerótico de hueso. Son frecuentes el dolor y la tumefacción. La afectación vertebral puede producir compresión de la médula espinal o de una raíz nerviosa, y puede estar asociada a síntomas neurológicos, incluso parálisis. Afecta con más frecuencia a los elementos posteriores vertebrales que al cuerpo vertebral. A diferencia de la mayoría de los otros tumores óseos benignos, que por lo general están confinados en un solo hueso, los QOA pueden afectar a las vértebras adyacentes. Las lesiones vertebrales pueden precisar estabilización quirúrgica después de la extirpación. Igual que en otros tumores benignos, hay que tener cuidado para no lesionar las raíces nerviosas y otras estructuras vitales. El crecimiento rápido es característico y puede llevar a la confusión con neoplasias malignas. El QOA puede aparecer concomitantemente con otras neoplasias, lo que puede confundir los resultados de la biopsia. El tratamiento consiste en un legrado e injerto o escisión de hueso. En el 20-30% de los pacientes se produce una recidiva después del tratamiento quirúrgico, con más frecuencia en los niños pequeños que en los mayores, y habitualmente en los 2 años siguientes al tratamiento inicial. Los enfoques de tratamiento incluyen la inyección percutánea de doxiciclina, que se dirige a la vía específica de regulación de las MMP que se observa en los QOA y ha mostrado resultados preliminares prometedores, en particular para las lesiones recurrentes o multiloculadas.

La **displasia fibrosa** es una anomalía del desarrollo caracterizada por sustitución fibrosa del hueso esponjoso. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples (**poliostóticas**). Las lesiones pueden progresar con el tiempo o pueden ser estables. Algunos de los niños son asintomáticos, aunque los que tienen afectación craneal pueden tener tumefacción o exoftalmos. El dolor y la cojera son características de afectación femoral proximal, que también puede indicar una fractura patológica inminente. La diferencia de longitud de las extremidades inferiores, el arqueamiento de la tibia o el fémur y las fracturas patológicas pueden ser los síntomas de presentación. La tríada de enfermedad poliostótica, pubertad precoz y pigmentación cutánea se denomina **síndrome de McCune-Albright**. Los signos radiográficos de la displasia fibrosa son una lesión expansiva lítica o en vidrio deslustrado en la metáfisis o en la diáfisis. La lesión está bien delimitada y suele estar rodeada por un halo de hueso esclerótico. Puede haber arqueamiento, sobre todo del fémur proximal. Por lo general, el tratamiento consiste en observación en aquellas lesiones asintomáticas. El tratamiento quirúrgico está indicado en pacientes con deformidad progresiva o fracturas patológicas inminentes. El injerto óseo no consigue tan buen resultado en el tratamiento de la displasia fibrosa porque la lesión recidiva con frecuencia en el hueso

injertado. A menudo son necesarias técnicas quirúrgicas de reconstrucción para proporcionar estabilidad y tratar el dolor, particularmente en el fémur proximal. Además de la estabilización quirúrgica con implantes metálicos, el tratamiento con bifosfonatos se ha utilizado para tratar el dolor óseo, aunque un ECA reciente mostró una mejoría en la densidad mineral ósea regional pero ningún cambio en las puntuaciones de dolor.

LESIONES CARACTERÍSTICAS DE LA TIBIA

La **displasia osteofibrosa** afecta a la tibia de los niños. La mayoría de los niños presenta tumefacción anterior o aumento de tamaño de la pierna. Las radiografías muestran una o varias lesiones diafisarias corticales transparentes rodeadas de esclerosis. A menudo se presenta una curvatura anterior de la tibia y puede producirse una fractura patológica. La imagen radiográfica recuerda mucho a la del adamantinoma, una neoplasia maligna, por lo que se realiza biopsia con más frecuencia que en otros tumores óseos benignos. Algunos creen que la displasia osteofibrosa es una lesión precursora del adamantinoma. Las opciones de tratamiento incluyen la observación, la escisión y el injerto de hueso, o la resección amplia.

El **adamantinoma** es una neoplasia rara que se encuentra normalmente en los adultos, pero a veces también se presenta en niños. A diferencia de la displasia osteofibrosa, la lesión afecta al canal medular. Se indica una resección amplia, porque la radiación o la quimioterapia no tienen ningún beneficio conocido en este tumor de crecimiento lento.

HISTOCITOSIS

La **histiocitosis de células de Langerhans** es una enfermedad monosistótica o poliostótica que puede afectar también a la piel, el hígado y otros órganos. La enfermedad monostótica debe distinguirse de otras formas de histiocitosis de células de Langerhans (variantes de **Hand-Schüller-Christian** o **Letterer-Siwe**), que pueden tener un pronóstico menos favorable (v. cap. 534.1). La histiocitosis de células de Langerhans aparece habitualmente durante las primeras 3 décadas de vida y es más frecuente en niños de 5-10 años. Afecta con más frecuencia al cráneo, pero puede afectar a cualquier hueso. Los pacientes presentan habitualmente dolor local y tumefacción. Es habitual la presencia de dolor a la palpación y aumento de temperatura notables en la región del hueso afectado. Las lesiones vertebrales pueden causar dolor, rigidez y síntomas neurológicos ocasionales. La lesión espinal clásica es la **vértebra plana** con compresión o aplastamiento uniforme del cuerpo vertebral. La imagen radiográfica de las lesiones óseas es parecida en todas las formas de histiocitosis de células de Langerhans, pero es suficientemente variable para parecerse a otras muchas lesiones óseas benignas y malignas, así como a una infección. Las lesiones radiotransparentes tienen bordes nítidos o irregulares con expansión del hueso afectado y formación de hueso nuevo perióstico. Debe realizarse una serie ósea radiográfica porque es posible que las lesiones no aparezcan en la gammagrafía ósea. La afectación **poliostótica** y las lesiones craneales características son muy indicativas de **granuloma eosinófilo**. A menudo es necesaria una biopsia para confirmar el diagnóstico, porque el diagnóstico diferencial radiográfico es muy amplio. El tratamiento para las lesiones óseas aisladas consiste en legrado e injerto óseo, radioterapia a dosis baja o inyección de corticoide. En las lesiones asintomáticas puede ser razonable la observación, ya que la mayoría de las lesiones óseas desaparecen de manera espontánea y no reaparecen. Los niños con lesiones óseas deben ser evaluados por el compromiso visceral, puesto que la enfermedad de órganos multisistémicos puede coexistir con la lesión ósea y no evidenciarse. El tratamiento de la enfermedad multisistémica es más complejo, a menudo sistémico, y puede requerir quimioterapia. En el caso de la enfermedad multisistémica, las lesiones óseas suelen mejorar con la quimioterapia sistémica.

CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS

La infección y la fractura siempre deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial de los procesos tumorales del hueso. Los niños pequeños no pueden comunicar un antecedente de traumatismo, y las fracturas no desplazadas pueden no ser evidentes en las radiografías hasta que la formación de hueso nuevo sea visible a las 1-2 semanas. Las fracturas atípicas o múltiples en varios estados de curación implican realizar un estudio metabólico y de abuso infantil. Las infecciones óseas son comunes en la población ortopédica pediátrica, y se producen en hasta 1 de cada 10.000 niños sanos. Un niño con una infección ósea crónica puede tener una analítica normal y sin síntomas constitucionales. Por tanto, siempre se debe considerar la posibilidad de una infección para las lesiones óseas no características en los niños. El **granuloma eosinófilo** y el **sarcoma de Ewing** en particular pueden tener características que se asemejan a una infección ósea. Por ello, en la biopsia deben realizarse siempre cultivos y muestras de patología y debe mantenerse un alto índice de sospecha.

Tabla 528.3 Resumen del pronóstico y tratamiento de los tumores óseos vasculares

CLASIFICACIÓN	ENTIDAD	PRONÓSTICO	TRATAMIENTO
Benigna	Hemangioma	100% de supervivencia, 0% de metástasis	Tratar los síntomas
Intermedia	Hemangioma epitelial	100% de supervivencia, 2% de metástasis, 9% de recurrencia local	Legrado o escisión marginal
	Hemangiendotelioma pseudomiogénico	Seguimiento limitado, enfermedad ósea estable o progresiva	
Maligna	Hemangiendotelioma epitelial Angiosarcoma	85% de supervivencia, 25% de metástasis 30% de supervivencia	Resección amplia Resección amplia, considerar la terapia sistémica

De Van Izendoorn DGP, Bovee JVMG: Vascular tumors of bone: the evolution of a classification based on molecular developments, *Surg Pathol Clin* 10:621-635, 2017 (Table 1, p. 622).

TUMORES ÓSEOS VASCULARES

Existe un amplio espectro de tumores óseos vasculares (tabla 528.3) que, dependiendo de su gravedad, pueden producir esclerosis u osteopenia local. Las lesiones más graves son localmente agresivas y producen destrucción cortical.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

En el retinoblastoma hereditario, la primera mutación del gen *RB1* se hereda a través de células germinales y después se produce la segunda mutación en células retinianas somáticas. Las segundas mutaciones que producen retinoblastoma causan a menudo una pérdida del alelo normal y una pérdida concomitante de heterocigosis. Los progenitores y los hermanos de un niño con una mutación de línea germinal deben acudir a un especialista en genética para realizar análisis. La mayoría de los niños con retinoblastoma hereditario tienen mutaciones germinales nuevas espontáneas, y ambos progenitores tienen genes de retinoblastoma de tipo natural. Debe realizarse una exploración retiniana a todos los familiares de primer grado de un niño con sospecha o confirmación de retinoblastoma hereditario para identificar retinomas o cicatrices retinianas que puedan indicar retinoblastoma hereditario incluso sin que llegue a aparecer un retinoblastoma maligno. En el retinoblastoma esporádico, las dos mutaciones se producen en células retinianas somáticas. Los portadores heterocigotos de mutaciones *RB1* oncofágicas tienen expresión fenotípica variable.

PATOGENIA

En el análisis histopatológico, el retinoblastoma es un tumor de células pequeñas, redondas y azules con formación de rosetas (**rosetas de Flexner-Wintersteiner**). Puede originarse en cualquiera de las capas nucleadas de la retina y tener diversos grados de diferenciación. El retinoblastoma suele crecer más rápido que su vascularización, lo que produce necrosis y calcificación.

Los tumores **endofíticos** se originan en la superficie interna de la retina y crecen al interior del vástago, aunque también pueden crecer como tumores suspendidos en el propio vástago, lo que se denomina **siembra vítrea**. Los tumores **exofíticos** crecen desde la capa retiniana externa y pueden causar desprendimiento retiniano. Los tumores infiltrantes difusos crecen dentro de la retina y permanecen planos, pero son menos frecuentes y pueden provocar neovascularización del iris. Los tumores pueden ser también tanto endofíticos como exofíticos. Estos tumores pueden propagarse mediante extensión directa a la coroides o a lo largo del nervio óptico más allá de la lámina cribosa hasta el sistema nervioso central o mediante diseminación hematogena o linfática a distancia, como a los huesos, la médula ósea y los pulmones.

CRIBADO

Los niños con antecedentes familiares de retinoblastoma deben someterse a una revisión oftalmológica con dilatación de las pupilas bajo anestesia general en los primeros meses de vida y luego periódicamente hasta que se realicen las pruebas genéticas y se disponga de los resultados. Los niños con una prueba genética negativa no precisan ningún otro examen; los niños con una prueba genética positiva requieren exámenes oftalmológicos de detección regulares hasta los 5 años de edad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El retinoblastoma se presenta de manera característica con **leucocoria**, un **reflejo pupilar blanco** (fig. 529.1), que a menudo se observa por primera vez ante la ausencia de un reflejo rojo durante una exploración ordinaria de un recién nacido o de un niño sano, o en una fotografía con *flash* del niño. El estrabismo es a menudo un síntoma inicial de presentación. Al avanzar la enfermedad puede producir disminución de la visión, inflamación orbitaria, hifema e irregularidad pupilar. Solo el 10% de los retinoblastomas se detecta mediante cribado oftalmológico ordinario en el contexto de un antecedente familiar.

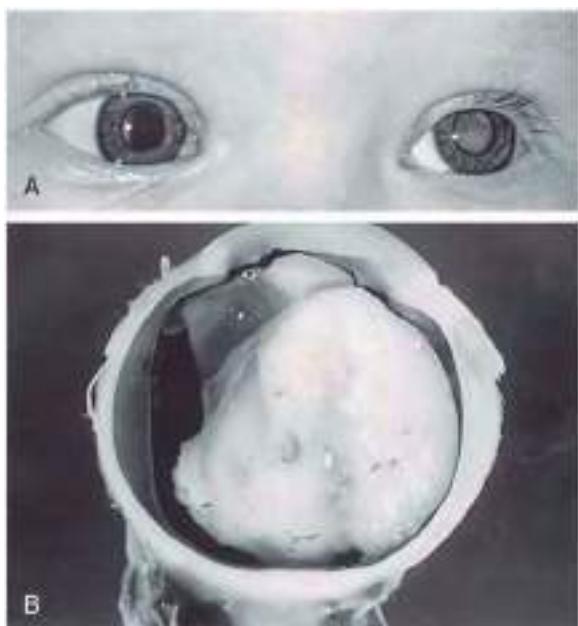


Fig. 529.1 A, Se observa leucocoria en el ojo izquierdo de este niño con retinoblastoma. B, Se aprecia una masa tumoral blanca grande en la cámara posterior del ojo enucleado. (De Shields JA, Shields CL: Current management of retinoblastoma, Mayo Clin Proc 69:50-56, 1994.)



Fig. 529.2 La TC con contraste axial muestra el retinoblastoma calcificado del ojo izquierdo. (De Haaga JR, Boll DT, et al, editors: CT and MRI of the whole body, ed 6, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig. 20-32.)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los hallazgos oftalmológicos característicos de masa retiniana blanca-gris calcárea de consistencia friable y blanda. Las pruebas de imagen no son diagnósticas y las biopsias están contraindicadas. La oftalmoscopia indirecta con lámpara de hendidura puede detectar el retinoblastoma, pero una evaluación completa precisa una exploración con anestesia general por un oftalmólogo experto para conseguir una visualización completa de ambos ojos, que además permite fotografiar y mapear los tumores. El desprendimiento retiniano o la hemorragia vítreas pueden dificultar la evaluación.

Para evaluar la extensión de la enfermedad intraocular y la diseminación extraocular se emplea ecografía, TC o RM de la órbita (fig. 529.2). En aproximadamente un 5% de los casos se detecta un tumor en la región pineal (neuroectodermo primitivo) en un niño con retinoblastoma hereditario y bilateral, y se denomina **retinoblastoma trilateral**. La RM permite evaluar mejor la afectación del nervio óptico. Son infrecuentes las metástasis al hacer el diagnóstico. Solo es necesario analizar el líquido cefalorraquídeo y de la médula ósea para detectar metástasis si lo indican otros signos clínicos, de laboratorio o de imagen.

El **diagnóstico diferencial** del retinoblastoma comprende otras causas de leucocoria, como vítreo primario hiperplásico persistente, enfermedad de Coats, hemorragia vítreas, catarata, endoftalmitis por *Toxocara canis*, coloboma coroideo, retinopatía de prematuridad y vitreoretinopatía exudativa familiar.

TRATAMIENTO

El tratamiento depende del tamaño y de la localización del retinoblastoma, de si se localiza en el ojo o se ha propagado al encéfalo o al resto del cuerpo y de si es hereditario o esporádico. El objetivo principal del tratamiento siempre es la curación, y los secundarios son conservar la visión y el propio ojo, y disminuir el riesgo de efectos secundarios tardíos, sobre todo cánceres secundarios. La enucleación primaria se realiza con menos frecuencia gracias a las nuevas modalidades de control local de los tumores intraoculares y a la quimioterapia sistémica.

La mayoría de los casos unilaterales son un tumor grande y solitario. Se realiza una **enucleación** si no es posible conservar una visión útil. En los casos bilaterales, la quimiorreducción combinada con **terapia focal** (fotoocoagulación con láser o crioterapia) ha sustituido al método clásico de enucleación del ojo más afectado e irradiación del otro ojo. Si es factible, los tumores pequeños pueden tratarse con terapia focal y seguimiento exhaustivo para detectar recidiva o crecimiento de un tumor nuevo. Los tumores más grandes a menudo responden a la **poliquimioterapia**, que incluye carboplatino, vincristina y etopósido administrados por vía intravenosa. La administración de quimioterapia a través de la arteria oftálmica se está volviendo más común, así como la administración de quimioterapia intravítreas. Si fracasan estos tratamientos, puede aplicarse **radioterapia con haz externo**, aunque puede causar una deformidad orbitaria considerable y aumentar la incidencia de segundos cánceres en pacientes con mutaciones *RB1* de línea germinal. La **braquiterapia**, o **radioterapia en placa epiescleral**, es una opción con menos morbilidad. Puede ser necesaria la enucleación en los tumores que no responden al tratamiento o que recidivan. Otras opciones terapéuticas en fase de investigación en la actualidad son otros fármacos antineoplásicos como el topotecán, y poliquimioterapia intensa con rescate de células madre autólogas en pacientes con metástasis.

PRONÓSTICO

En Estados Unidos, el tratamiento moderno cura a alrededor del 95% de los niños con retinoblastoma. Los métodos actuales de quimioterapia combinada con terapia focal intentan conservar una visión útil y evitar la radiación con haz externo o la enucleación. Las exploraciones oftalmológicas seriadas deben continuar hasta que el niño cumple 7 años. Por desgracia, el diagnóstico de retinoblastoma se retrasa en muchos niños de países subdesarrollados, lo que permite la propagación del tumor fuera de la órbita. El pronóstico de los niños con retinoblastoma con expansión fuera del ojo es malo. El retinoblastoma trilateral, que afecta a ambos ojos y a la región pineal, es mortal casi siempre.

Los niños con mutaciones *RB1* de línea germinal tienen un riesgo considerable de presentar un segundo tumor, sobre todo osteosarcoma, así como sarcomas de partes blandas y melanoma maligno. El riesgo de un segundo tumor aumenta todavía más con la radioterapia. Otros efectos adversos tardíos relacionados con la radiación son las cataratas, las deformidades de crecimiento orbital, la disfunción lagrimal y la lesión vascular retiniana tardía.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 530

Neoplasias gonadales y de células germinales

Cynthia E. Herzog y Winston W. Huh

EPIDEMIOLOGÍA

Los **tumores malignos gonadales y de células germinales** (TCG) son poco frecuentes, con una incidencia de 12 casos por millón de personas menores de 20 años. La mayoría de los tumores malignos de las gónadas en los niños son TCG. La incidencia varía según la edad y el sexo, pero la incidencia de TCG en adolescentes masculinos ha aumentado con el tiempo. Los **tumores sacrococcígeos** son más frecuentes en lactantes femeninas. Los **TCG testiculares** predominan antes de los 4 años y después de la pubertad. El síndrome de Klinefelter se asocia a aumento del riesgo de TCG **mediastínica**.

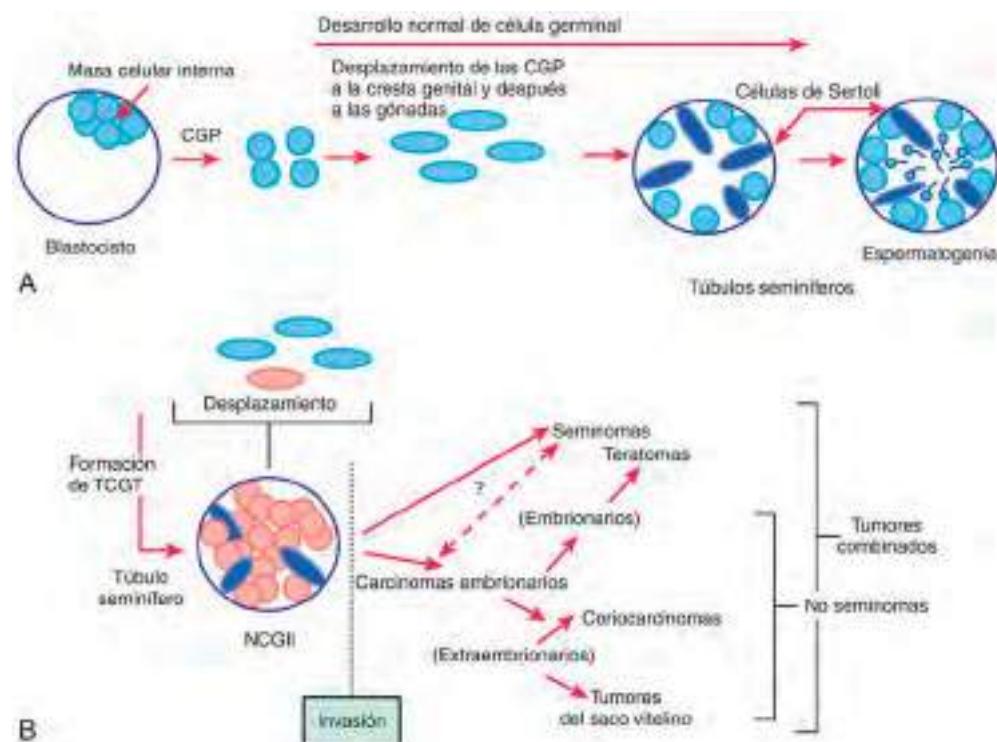


Fig. 530.1 A, Desarrollo normal de la célula germinal. **B,** Modelo del origen y la histogénesis de los diferentes tipos de tumores de células germinales testiculares. CGP, células germinales primarias; NCGII, neoplasia de células germinales intratubular inclasificable; TCGT, tumor de células germinales testicular.

tílico. El síndrome de Down, la criotorquidia, la esterilidad, la atrofia testicular, la microlitiasis testicular, el síndrome de disgenesia testicular y las hernias inguinales se asocian a aumento del riesgo de **cáncer testicular**. El riesgo de cáncer testicular en pacientes con criotorquidia disminuye, pero no desaparece si se realiza una orquidopexia antes de los 13 años. El riesgo de TCG testicular es más alto en familiares de primer grado y máximo en gemelos monocigotos.

PATOGENIA

Los TCG y el resto de tumores gonadales se originan en células germinales primordiales y en el epitelio celómico, respectivamente. Los TCG testiculares y sacrococcígeos que aparecen en la primera infancia tienen generalmente delecciones en los brazos del cromosoma 1p y 6q y ganancias en 1q, y ausencia del isocromosoma 12p, que es muy característica de TCG malignos del adulto. Los TCG testiculares pueden presentar también pérdida de sellado genómico. Los TCG ováricos de niñas mayores tienen normalmente delecciones en 1p y ganancias en 1q y 21. Es fundamental analizar muchos cortes para confirmar el diagnóstico correcto, porque los TCG pueden contener elementos malignos y benignos mixtos en distintas zonas del tumor. Los numerosos tipos histopatológicos de TCG son **teratoma** (maduro e inmaduro), tumor del seno endodérmico y carcinoma embrionario (fig. 530.1). Los tumores gonadales que no son de células germinales del ovario son tumores epiteliales (seroso y mucinoso) y del estroma del cordón sexual, y los del testículo son tumores del cordón/estroma sexual (p. ej., células de Leydig, células de Sertoli). Se han observado mutaciones *DICER1* en cánceres ováricos no epiteliales, sobre todo en tumores de Sertoli-Leydig. La tabla 530.1 proporciona una clasificación histológica de los TCG testiculares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La presentación clínica de las neoplasias de células germinales depende de la localización. Los tumores ováricos suelen ser bastante grandes en el momento del diagnóstico (fig. 530.2). Los TCG extragonadales pueden localizarse en la línea media, como la región supraselar, la región pineal, el cuello, el mediastino y las regiones retroperitoneal y sacrococcígea (fig. 530.3). Los síntomas están relacionados con el efecto masa, pero los TCG intracraneales se presentan a menudo con déficits de la hipófisis anterior y posterior (v. cap. 524).

La concentración sérica de **α-fetoproteína (AFP)** es alta en los tumores del seno endodérmico y puede estar mínimamente elevada en los teratomas. Los lactantes sanos tienen una concentración alta de AFP que generalmente se normaliza a los 8 meses de edad. Por tanto, en este grupo debe interpretarse con cautela una AFP alta. El coriocarcinoma y los germinomas

Tabla 530.1 Principales tipos histológicos de los tumores de las células germinales testiculares*

NEOPLASIA DE LAS CÉLULAS GERMINALES NO INVASIVA	
Neoplasia de células germinales <i>in situ</i> (NCGIS; sinónimos anteriores: carcinoma <i>in situ</i> de testículos, neoplasia intratubular de células germinales no clasificada)	Gonadoblastoma (en pacientes con trastornos del desarrollo sexual; el tumor también contiene elementos del estroma del cordón sexual)
TUMORES DE LAS CÉLULAS GERMINALES DERIVADO DE NCGIS	
Seminoma	No seminoma (tumores de células germinales no seminomatosos)
Cárcinoma embrionario	Cárcinoma embrionario
Teratoma (tipo pospuberal)	Tumor del saco vitelino (tipo pospuberal)
Coriocarcinoma y otros tumores trofoblásticos	
TUMORES DE LAS CÉLULAS GERMINALES NO RELACIONADOS CON NCGIS	
Tumores infantiles	
Teratoma (tipo prepuberal)	
Tumor del saco vitelino (tipo prepuberal)	
Tumor espermatocítico (edad media al diagnóstico: aproximadamente 50 años)	

*Basada en la clasificación actualizada de la OMS de los tumores de testículo y tejido paratesticular.

Adaptada de Raypert-De Meyts E, McGlynn KA, Okamoto K, et al: Testicular germ cell tumours, Lancet 387:1762-1770, 2016 (panel, p. 1763).

producen un aumento de la subunidad β de la **gonadotropina coriónica humana (β -hCG)**, segregada por los sincitiotrofoblastos. La lactato deshidrogenasa, aunque inespecífica, puede ser un marcador útil. Si están elevados, estos marcadores permiten confirmar el diagnóstico y hacer un seguimiento de la respuesta del tumor y de la recidiva. En pacientes con tumores intracraneales deben analizarse estos marcadores en suero y en líquido cefalorraquídeo (LCR).

El diagnóstico empieza por la exploración física y las pruebas de imagen, con radiografías simples del tórax y ecografía abdominal. La TC o la RM definen mejor el tumor primario. Si hay una sospecha firme de cáncer de células germinales es apropiada una estadificación preoperatoria con

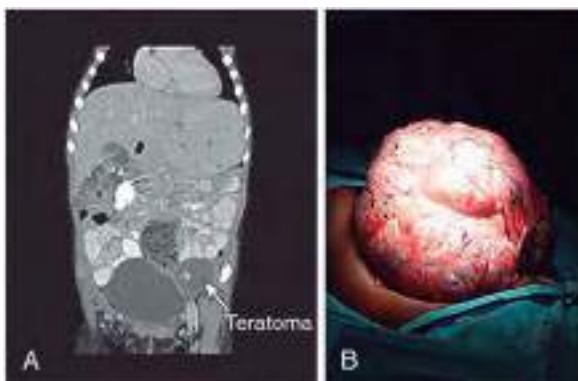


Fig. 530.2 A, Imagen por RM después de nacer en la que se observa un teratoma ovárico izquierdo con calcificación ósea. B, Teratoma ovárico gigante. (De Lakhoo K: Neonatal teratomas, Early Hum Dev 86(10):643-647, 2010.)



Fig. 530.3 A, Imagen por RM antes de nacer en la que se observa un teratoma sacrococígeo con un componente interno pequeño y externo grande. B, Teratoma sacrococígeo sangrante grande después de nacer. (De Lakhoo K: Neonatal teratomas, Early Hum Dev 86(10):643-647, 2010.)

TC torácica y gammagrafía ósea. La resección quirúrgica primaria está indicada en los tumores extirpables. En pacientes mayores con tumores testiculares puede ser necesario obtener una muestra de los ganglios linfáticos retroperitoneales para determinar la extensión de la enfermedad y facilitar la planificación terapéutica. Los tumores ováricos precisan también una evaluación quirúrgica detallada con extirpación de ganglios linfáticos y lavados pélvicos para análisis citológico de diseminación peritoneal. El diagnóstico de tumores intracraneales puede hacerse con pruebas de imagen y determinaciones de AFP o β -hCG en suero y en LCR.

Los **gonadoblastomas** son frecuentes en pacientes con disgenesia gonadal y partes de un cromosoma Y o todo. La **disgenesia gonadal** se caracteriza por un fallo de la masculinización completa de los genitales externos. Si se diagnostica este síndrome, se realizan pruebas de imagen de las gónadas con ecografía o TC, y la resección quirúrgica del tumor habitualmente es curativa. Se recomienda la resección profiláctica de las gónadas disgenéticas en el momento del diagnóstico porque es frecuente la formación de gonadoblastomas, algunos de los cuales pueden contener elementos de TCG malignos. Los gonadoblastomas pueden producir una cantidad anómala de estrógeno.

Los **teratomas** forman masas en distintas localizaciones. No se asocian a aumento de los marcadores a menos que exista malignidad. Se localizan con más frecuencia en la región sacrococígea. Los teratomas sacrococígeos son más frecuentes en lactantes y pueden diagnosticarse en la etapa intrauterina o al nacer, con más frecuencia en niñas. La tasa de cáncer en esta localización varía, desde menos del 10% en menores de 2 meses hasta más del 50% en mayores de 4 meses.

Los **germinomas** pueden ser intracraneales, mediastínicos o gonadales. En el ovario se denominan **disgerminomas** y en el testículo se denominan **seminomas**. Habitualmente son masas con marcadores tumorales negativos a pesar de su malignidad. El tumor del seno endodérmico o del saco vitelino y el coriocarcinoma son muy malignos según los criterios histopatológicos. Ambos pueden ser gonadales o extragonadales. El carcinoma embrionario es más frecuente en los testículos. El coriocarcinoma y el carcinoma embrionario no suelen ser puros y, por lo general, forman parte de un TCG maligno mixto.

Los **tumores gonadales que no son de células germinales** son excepcionales en pediatría y predominan en el ovario. Los niños pueden presentar carcinomas epiteliales (habitualmente un tumor adulto), tumores de células de Sertoli-Leydig y tumores de células de la granulosa. Los carcinomas son un tercio de los tumores ováricos en menores de 20 años, y la mayoría afecta a adolescentes mayores y son de tipo seroso o mucinoso. Los **tumores de células de Sertoli-Leydig** y los **tumores de células de la granulosa** producen hormonas que pueden causar virilización, feminización o pubertad precoz, según el estadio puberal y el equilibrio entre células de Sertoli (producción de estrógeno) y células de Leydig (producción de andrógeno). La evaluación diagnóstica se centra habitualmente en el problema principal del efecto del esteroide sexual inapropiado y comprende una determinación hormonal, que refleja la producción de esteroides sexuales independiente de gonadotropinas. También se realizan pruebas de imagen apropiadas para descartar un tumor gonadal funcional. El tratamiento quirúrgico suele ser curativo. No existe tratamiento efectivo si el tumor es inextirpable.

TRATAMIENTO

Habitualmente está indicada una extirpación quirúrgica completa del tumor, excepto en pacientes con tumores intracraneales en los que el tratamiento primario es la radioterapia y la quimioterapia. En los tumores testiculares está indicado un abordaje inguinal y la resección completa debe incluir todo el cordón espermático. Si no es posible una extirpación completa, está indicada la quimioterapia preoperatoria, con cirugía de revisión. En los teratomas, tanto maduros como inmaduros, y en los tumores testiculares y ováricos malignos extirpados por completo, la cirugía es el único tratamiento necesario. En los tumores ováricos, a menos que el otro ovario esté afectado visiblemente por el tumor, debe realizarse una técnica quirúrgica con conservación de la fertilidad. Los protocolos de quimioterapia con cisplatino suelen ser curativos en los TCG que no pueden extirparse por completo, incluso en presencia de metástasis. Sin embargo, los tumores del estroma-cordón sexual suelen ser resistentes a la quimioterapia. La radioterapia se emplea solo en los tumores en los que no es posible una extirpación completa y que son resistentes a la quimioterapia, excepto los TCG del sistema nervioso central.

PRONÓSTICO

La tasa de curación global de los niños con TCG es superior al 80%. La **edad** es el principal factor pronóstico de la supervivencia en TCG extragonadales. Los mayores de 12 años tienen cuatro veces más riesgo de muerte y seis veces más riesgo si el tumor está en el tórax. La histopatología tiene un mínimo significado pronóstico. Los pacientes con TCG extragonadales inextirpables tienen ligeramente peor pronóstico.

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

Capítulo 531

Neoplasias hepáticas

Nidale Tarek y Cynthia E. Herzog

Los tumores hepáticos son poco frecuentes en los niños. Los tumores hepáticos primarios suponen alrededor del 1% de todos los cánceres en menores de 15 años, con una incidencia anual de 1,6 casos por millón de niños en Estados Unidos. Un 50-60% de los tumores hepáticos en los niños son malignos, más del 65% son **hepatoblastomas** y la mayoría del resto son **carcinomas hepatocelulares**. Otros **cánceres hepáticos** poco frecuentes son el sarcoma embrionario, el angiosarcoma, el tumor maligno de células germinales, el rabdomiosarcoma hepático y el sarcoma indiferenciado. Los cánceres infantiles más frecuentes, como el neuroblastoma, el tumor de Wilms y el linfoma, pueden metastatizar en el hígado. Los **tumores hepáticos benignos**, que por lo general aparecen en los primeros 6 meses de vida, son hemangiomas, hamartomas y hemangioendoteliomas.

HEPATOBLASTOMA Epidemiología

En Estados Unidos se diagnostican alrededor de 100 casos nuevos de hepatoblastoma cada año. La incidencia de hepatoblastoma ha aumentado en

las últimas 2 décadas, probablemente en relación con el aumento de la supervivencia de lactantes prematuros de muy bajo peso al nacimiento. El hepatoblastoma predomina en menores de 3 años y la mediana de edad al hacer el diagnóstico es de 1 año. Se desconoce la etiología. Los hepatoblastomas están asociados a **poliposis adenomatosa familiar**. En la mayoría de los tumores analizados se han observado alteraciones en la célula presentadora de antígeno/vía catenina β . Los hepatoblastomas se asocian también a **síndrome de Beckwith-Wiedemann** (SBW), a **hemihipertrofia** y a otros síndromes de sobrecrecimiento somático. El aumento de expresión de factor de crecimiento pseudoinsulínico 2 secundario a mutaciones genéticas o a cambios epigenéticos está implicado en la aparición de un hepatoblastoma en pacientes con SBW. Debe realizarse un cribado de concentración de **α -fetoproteína** (AFP) y una ecografía abdominal a todos los niños con SBW o hemihipertrofia. La prematuridad/bajo peso al nacer se asocian a una incidencia más alta de hepatoblastoma, con mayor riesgo con menor peso al nacer. Se han asociado con mayor riesgo de hepatoblastoma el **síndrome de Aicardi**, la trisomía 18 y otras trisomías.

Patogenia

El hepatoblastoma se origina en precursores de hepatocitos y se clasifica histopatológicamente como *tipo epitelial completo*, con contenido de células malignas fetales o embrionarias (mezcladas o como elementos puros), o *tipo mixto*, con elementos epiteliales y mesenquimales. La clasificación histopatológica tiene una correlación directa con el pronóstico clínico. El subtipo *histopatológico fetal puro* tiene mejor pronóstico, y el subtipo *indiferenciado de células pequeñas* se asocia a una concentración normal de AFP y a peor pronóstico.

Manifestaciones clínicas

El hepatoblastoma se presenta habitualmente como una masa abdominal grande asintomática. Se localiza en el lóbulo derecho con una frecuencia tres veces más alta que en el izquierdo y suele ser unifocal. Al avanzar la enfermedad puede producir cansancio, fiebre, pérdida de peso, anorexia, vómitos y dolor abdominal. Pocas veces el hepatoblastoma se presenta con una hemorragia secundaria a un traumatismo o con una rotura espontánea. Las metástasis del hepatoblastoma son más frecuentes en los ganglios linfáticos regionales y en los pulmones.

Diagnóstico

Para diagnosticar los tumores hepáticos es necesaria una biopsia. Un marcador tumoral sérico útil, la AFP, se utiliza para diagnosticar y hacer el seguimiento de los tumores hepáticos. La AFP normalmente se eleva en el recién nacido y luego disminuye a menos de 10 ng/ml al año de vida. La concentración de AFP es alta en casi todos los hepatoblastomas. La bilirrubina y las enzimas hepáticas suelen ser normales. Es frecuente la anemia, y el 30% de los pacientes tiene trombocitosis. Deben hacerse análisis serológicos para hepatitis B y C, pero los resultados suelen ser negativos en el hepatoblastoma.

Las pruebas de imagen han de comprender radiografías y ecografía abdominal para definir la masa hepática. La ecografía puede distinguir las masas hepáticas malignas de las lesiones vasculares benignas. La TC o la RM son pruebas precisas para definir la extensión de afectación tumoral intrahepática y la posibilidad de extirpación quirúrgica. La evaluación de las metástasis debe incluir una TC torácica (fig. 531.1).

Tratamiento

En general, la curación de los tumores hepáticos malignos en los niños depende de la extirpación completa del tumor primario (fig. 531.2). Puede extirparse hasta el 85% del hígado porque puede regenerarse en 3-4 meses después de la cirugía. El tratamiento del hepatoblastoma está basado en cirugía y **quimioterapia sistémica** con cisplatino combinado con vincristina y 5-fluorouracilo (5-FU) o doxorrubicina. La utilidad de la **radioterapia** es cuestionable, porque la dosis antitumoral efectiva excede la tolerancia hepática. La radioterapia puede desempeñar un papel en la disminución del tamaño de la enfermedad no resecable o en el manejo de los tumores resecados de forma incompleta. En el 30% de los pacientes, los tumores son extirpables al realizar el diagnóstico. Debe hacerse un intento seguro de extirpación total macroscópica inicial después de quimioterapia preoperatoria. Los tumores inextirpables con o sin metástasis en la presentación responden habitualmente a la quimioterapia. Está indicada la quimioterapia previa a la extirpación, y debe intentarse la extirpación del tumor primario y de las metástasis extrahepáticas tan pronto como sea factible, seguida de quimioterapia adicional. El **trasplante hepático** es una opción viable en los tumores hepáticos primarios inextirpables y consigue una supervivencia a largo plazo favorable. El estado de salud previo al trasplante es un factor pronóstico importante, y el trasplante es mucho más efectivo como cirugía primaria que como tratamiento de rescate. Se están investigando otras opciones terapéuticas con distintos fármacos antineoplásicos, como el carboplatino, la ifosfamida, el etopósido y el irinotecán. Otras medidas terapéuticas son la quimioembolización transarterial, la crioablación y la ablación por radiofrecuencia (ARF).

Pronóstico

En los tumores en estadio inicial puede lograrse una tasa de supervivencia de más del 90% con tratamiento multimodal, e incluye cirugía y quimioterapia posquirúrgica. En los tumores inextirpables en el momento del diagnóstico, pueden lograrse tasas de supervivencia del 60%, aproximadamente. Las metástasis disminuyen todavía más la supervivencia, pero a menudo puede lograrse la remisión completa de la enfermedad con quimioterapia y extirpación quirúrgica del tumor primario y de las metástasis pulmonares aisladas, con una tasa de supervivencia del 25%, aproximadamente. Los efectos adversos tardíos relacionados con el tratamiento son cardiotoxicidad por doxorrubicina y nefrotoxicidad y ototoxicidad con cisplatino.

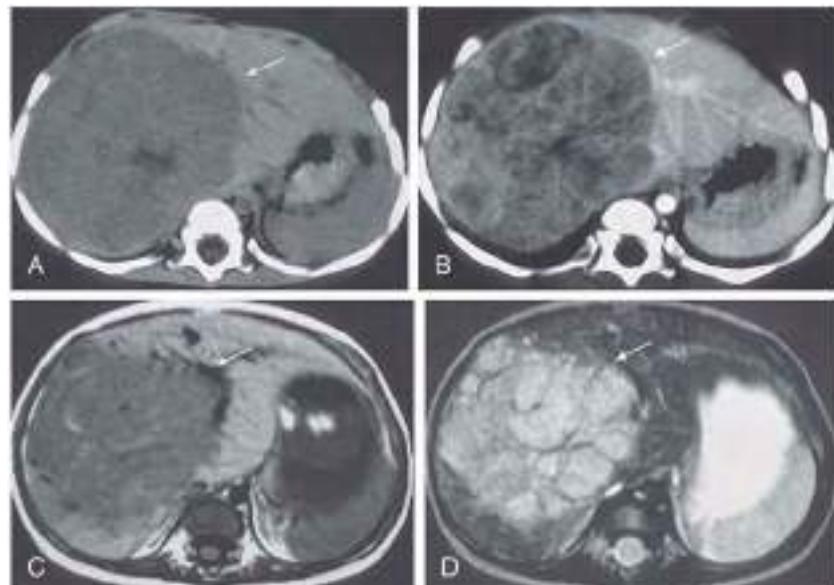


Fig. 531.1 Hepatoblastoma en un niño de 3 años. **A**, TC con precontraste que muestra una masa hipodensa bien demarcada y heterogénea (flecha). **B**, TC poscontraste que muestra una mejora interna heterogénea (flecha). **C** y **D**, La masa (flecha) muestra hipodensidad heterogénea en imágenes de RM ponderadas en T1 (**C**) e hiperintensidad en T2 (**D**).

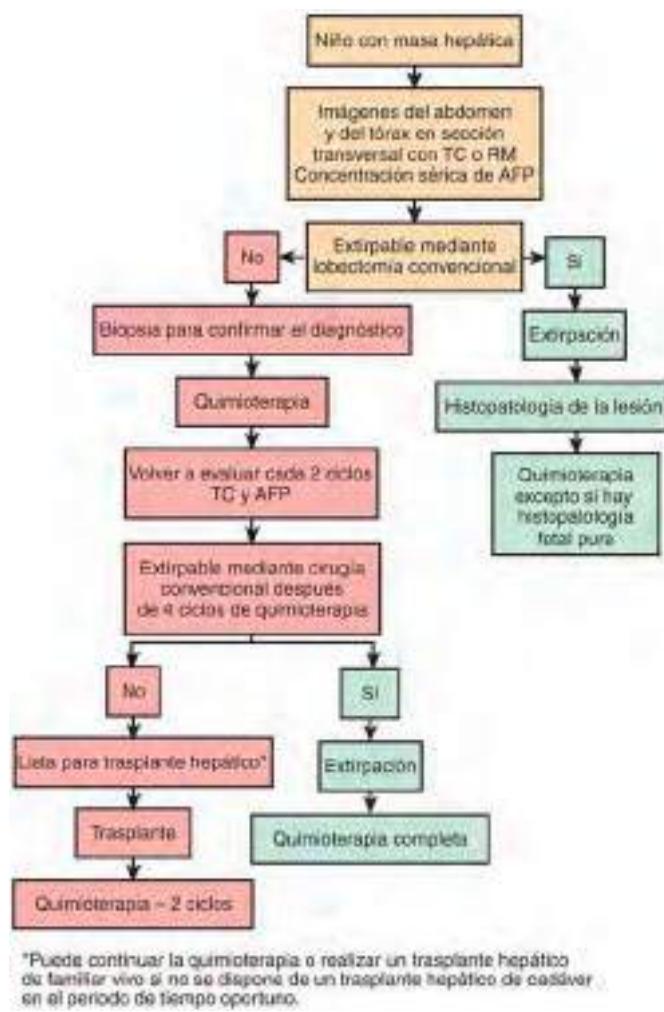


Fig. 531.2 Algoritmo terapéutico para un niño con hepatoblastoma. AFP, α -fetoproteína. (De Tiao GM, Bobey N, Allen S, et al: The current management of hepatoblastoma: a combination of chemotherapy, conventional resection, and liver transplantation, *J Pediatr* 146:204-211, 2005.)

CARCINOMA HEPATOCELULAR

Epidemiología

El carcinoma hepatocelular (CHC) afecta principalmente a adolescentes y a menudo se asocia a hepatitis B o C. Es más frecuente en el este de Asia y en otras regiones en las que la hepatitis B es endémica. La incidencia ha bajado desde la introducción de la vacuna de la hepatitis B. En estas regiones, el CHC suele tener un patrón bimodal, con el pico máximo más temprano solapado con la edad de presentación del hepatoblastoma. El CHC también aparece en la forma crónica de tirosinemia hereditaria, galactosemia, glucogenosis, deficiencia de α_1 -antitripsina, colestasis familiar intrahepática progresiva y cirrosis biliar. Otros factores de riesgo asociados son el síndrome de Alagille y la contaminación de los alimentos por aflatoxina B.

Patogenia

El CHC se origina por lo general en un hígado anómalo o cirrótico y se presenta como tumor invasivo multicéntrico formado por células polimorfas grandes de origen epitelial. En comparación con los adultos, en los niños es menos frecuente la cirrosis y son más frecuentes las hepatopatías congénitas. Los CHC se clasifican como **típicos** o **fibrolamelar**. La variante fibrolamelar es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes, y no se asocia a cirrosis. Se ha confirmado que esta variante presenta una translocación diferente, *DNAJB1-PRKACA*. Aunque los estudios previos señalaron que el tipo fibrolamelar tiene mejor pronóstico que la variante clásica, los hallazgos recientes indican que no es así. Un subtipo poco frecuente, llamado **tumor hepático de transición**, se presenta en niños mayores y tiene hallazgos clínicos e histopatológicos tanto de hepatoblastoma como de CHC.

Manifestaciones clínicas

El CHC se presenta normalmente como una masa hepática con distensión abdominal y síntomas como anorexia, pérdida de peso y dolor abdominal. El CHC puede presentarse como una crisis abdominal aguda con rotura del tumor y hemoperitoneo. Las metástasis se localizan habitualmente en los ganglios linfáticos regionales y en los pulmones. La concentración de AFP es alta en el 60% de los niños con CHC clásico, pero no en la variante fibrolamelar. Por lo general, existen datos de infección por hepatitis B o C en las regiones endémicas, pero no en los países occidentales ni en el tipo fibrolamelar. La bilirrubina suele ser normal, pero las enzimas hepáticas pueden estar alteradas.

Las pruebas de imagen deben incluir radiografías simples y ecografía abdominal para definir la masa hepática. La ecografía puede distinguir entre masas hepáticas malignas y lesiones vasculares benignas. La TC o la RM son pruebas precisas para definir la extensión de afectación tumoral intrahepática y la posibilidad de extirpación quirúrgica. La evaluación de las metástasis debe incluir una TC torácica.

Tratamiento

La extirpación completa del tumor es esencial para la curación. Solo es posible lograr una extirpación completa en el 30-40% de los casos debido al origen multicéntrico del CHC y a la hepatopatía subyacente. Si es posible, debe intentarse una extirpación total macroscópica al hacer el diagnóstico y es necesaria la quimioterapia adyuvante después de la cirugía. En los tumores inextirpables es fundamental la **quimioterapia** seguida de evaluación quirúrgica. El **trasplante hepático** es una opción en los tumores inextirpables. Incluso con una extirpación quirúrgica completa, solo el 30% de los niños logra sobrevivir a largo plazo. La quimioterapia con cisplatino, doxorrubicina, etopósido y 5-FU ha logrado cierta actividad contra este tumor, pero ha sido difícil mejorar el resultado a largo plazo. El **sorafenib**, un pequeño inhibidor de varias proteínas tirosina cinasa, es un agente prometedor en el tratamiento del CHC. Se están estudiando otras técnicas para tratar el CHC que incluyen la criocirugía, la ARF, la quimioembolización transarterial, la inyección de alcohol y la radioterapia.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 532

Tumores vasculares benignos

532.1 Hemangiomas

Cynthia E. Herzog

Los **hemangiomas**, los tumores benignos más frecuentes en la lactancia, afectan aproximadamente al 5-10% de los recién nacidos a término (v. cap. 669). El riesgo de hemangioma es de tres a cinco veces mayor en el sexo femenino que en el masculino. El riesgo se duplica en lactantes prematuros y es diez veces mayor en los hijos de mujeres a las que se les ha realizado una biopsia corial. Los hemangiomas pueden estar presentes al nacer, pero habitualmente aparecen poco después y crecen con rapidez durante el primer año de vida, con ralentización del crecimiento en los 5 años siguientes e involución hacia los 10-15 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Más del 50% de los hemangiomas se localiza en la región de la cabeza y el cuello. La mayoría son únicos, pero la presencia de más de una lesión cutánea aumenta la probabilidad de hemangiomas viscerales. El hígado es la localización visceral más frecuente, pero también pueden localizarse en el cerebro, los intestinos y el pulmón. Los hemangiomas del lactante pueden distinguirse de otras lesiones con las que puede confundirse mediante la expresión de GLUT1. La mayoría de los hemangiomas no precisa tratamiento, pero alrededor del 10% produce disfunción considerable y el 1% es potencialmente mortal debido a su localización. Los hemangiomas próximos

a la vía respiratoria pueden obstruirla, y los próximos a los ojos pueden causar pérdida de visión. La **ulceración** es una complicación frecuente y puede provocar infección secundaria. Con o sin tratamiento, después de la involución de un hemangioma quedan anomalías cutáneas residuales. Los hemangiomas hepáticos grandes o **hemangioendoteliomas** pueden causar hepatomegalia, anemia, trombocitopenia e insuficiencia cardiaca con gasto elevado.

El **síndrome de Kasabach-Merritt** (o fenómeno; v. cap. 669) se caracteriza por una lesión de crecimiento rápido, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y coagulopatía como consecuencia de la retención de plaquetas y eritrocitos y de la activación del sistema de la coagulación en el interior de la vasculatura del hemangioma. Este síndrome está asociado a hemangioendoteliomas kaposiformes o angiomas en penacho, pero no a hemangiomas del lactante.

Las lesiones cutáneas pueden diagnosticarse habitualmente por su aspecto característico y por una proliferación rápida. Recientemente se ha observado que los **hemangiomas segmentarios** o los que tienen una localización geográfica y algunas características tipo placa tienen más riesgo de complicaciones y de asociarse a anomalías del desarrollo. Una lesión profunda puede precisar pruebas de imagen para distinguirla de un linfangioma. La presencia de un hemangioma en la línea media lumbosacra hace necesaria una RM para detectar anomalías neurológicas asintomáticas subyacentes. Si hay varios hemangiomas cutáneos, debe realizarse una ecografía o una RM del hígado.

TRATAMIENTO

Véase el capítulo 669.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

532.2 Linfangiomas e higromas quísticos

Cynthia E. Herzog

Las **malformaciones linfáticas**, como los linfangiomas y los higromas quísticos, que se originan en el saco linfático embrionario, son los segundos tumores vasculares benignos más frecuentes en niños y adolescentes, después de los hemangiomas. Alrededor de la mitad de las malformaciones linfáticas se localizan en la región de la cabeza y el cuello. Aproximadamente, el 50% están presentes al nacer y la mayoría aparece hacia los 2 años de edad. No hay predisposición por sexo. Se ha observado remisión espontánea, pero no es habitual.

Las malformaciones linfáticas son masas blandas indoloras que se transluminan si son superficiales. Una malformación linfática intratorácica puede producir síntomas relacionados con una masa mediastínica o con un derrame pleural o pericárdico. El aumento de volumen rápido puede estar causado por infección o hemorragia. Las lesiones localizadas pueden extirparse quirúrgicamente, pero puede ser difícil debido a su naturaleza infiltrante. Es frecuente la **recidiva** si no se consigue una extirpación completa. La punción-aspiración puede lograr cierto alivio transitorio en una urgencia, como la presencia de disnea, pero se produce una reacumulación. El tratamiento con inyecciones intralesionales con agentes esclerosantes u OK432 (picibanil), así como la terapia con láser localizada, pueden ser de utilidad. La terapia sistémica con propranolol o sirolimus muestra beneficio en los pacientes que no responden a la terapia local.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 533

Tumores poco frecuentes

533.1 Tumores tiroideos

Steven G. Waggespack

Véase el capítulo 585.

TUMORES TIROIDEOS BENIGNOS

Los tumores tiroideos benignos representan aproximadamente el 75% de todos los nódulos tiroideos en la población pediátrica. La evaluación de un nódulo tiroideo comprende pruebas de laboratorio de función tiroidea, ecografía (ECO) para evaluar las características del nódulo y de los ganglios linfáticos regionales, y biopsia con aguja fina guiada por ECO para el diagnóstico histopatológico definitivo. La gammagrafía con yodo radiactivo (¹²³I) o tecnecio 99m (^{99m}Tc)-perteceptato no se recomienda en la evaluación diagnóstica inicial excepto en presencia de una concentración suprimida de hormona estimulante del tiroides (TSH).

TUMORES TIROIDEOS MALIGNOS

Los cánceres tiroideos pediátricos son tumores infrecuentes, como el **carcinoma modular de tiroides** (CMT) y los **carcinomas diferenciados de tiroides** (CDT), llamados **carcinoma papilar de tiroides** (CPT) y **carcinoma folicular de tiroides** (CFT). El CPT representa la inmensa mayoría de los cánceres tiroideos en niños. La incidencia de cáncer de tiroides pediátrico ha ido en aumento, siendo las personas de 15 a 19 años las que tienen la tasa más alta. Con pocas excepciones, los niños con carcinoma de tiroides tienen un pronóstico excelente, con una supervivencia de décadas incluso en presencia de metástasis en el momento del diagnóstico. *El principal factor de riesgo conocido para sufrir un CPT es la exposición a radiación ionizante.*

El CMT es excepcional en la infancia y casi siempre aparece en el contexto de un síndrome de tumor endocrino hereditario autosómico dominante secundario a mutaciones activadoras en el protooncogén RET (ROrdenado durante la Transfección): **neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (MEN2A) o tipo 2b (MEN2B)**. Además de la penetrancia casi completa de CMT en las mutaciones RET más frecuentes, los pacientes con MEN2A y MEN2B tienen hasta un 50% de riesgo de por vida de presentar feocromocitomas. Hasta el 20% de los pacientes con MEN2A desarrollarán también un hiperparatiroidismo primario. Los pacientes con MEN2B no presentan hiperparatiroidismo, pero tienen un fenotipo clínico diferente que incluye un aspecto facial característico, hábito corporal marfanoides y ganglioneuromatosis del trato aerodigestivo y **neuromas en la mucosa oral** (fig. 533.1). El diagnóstico de MEN2B a menudo se retrasa (generalmente después de que el CMT presente metástasis) porque sus



Fig. 533.1 Imagen característica de los neuromas de mucosa oral en la lengua de un niño con MEN2B secundaria a mutación M918T en el protooncogén RET.

características patognomónicas no son evidentes en la infancia temprana, aunque la incapacidad de llorar con lágrimas y el estreñimiento representan las primeras pistas para el diagnóstico. El CMT puede ser esporádico o familiar sin características del MEN2A o MEN2B; también puede estar asociado con la **enfermedad de Hirschsprung**.

Los niños con cáncer tiroideo presentan habitualmente una masa tiroidea asintomática y/o adenopatía cervical, aunque los niños con MEN2 son diagnosticados a menudo solo después de un análisis genético positivo o, en MEN2B, después de identificar el fenotipo clínico. La mayoría de los niños con CPT tiene metástasis ganglionares linfáticas y el 20% desarrolla metástasis pulmonares, principalmente los niños con un tumor cervical voluminoso. El CMT también metastatiza frecuentemente a los nódulos linfáticos cervicales.

El **tratamiento principal** del cáncer tiroideo es la tiroidectomía total y una disección ganglionar linfática compartimental, según esté indicado, realizada por un cirujano experto en cáncer tiroideo. En los CDT se usa yodo radiactivo (^{131}I) en el postoperatorio para tratar las metástasis a distancia con avidez por el yodo y el tumor residual cervical inextirpable. En el CPT, el uso habitual de ^{131}I se reserva para los niños con alto riesgo que tienen más probabilidad de beneficiarse del tratamiento. Los niños con CMT no precisan tratamiento con ^{131}I . La concentración de TSH se suprime inicialmente con dosis suprafisiológicas de levotiroxina en el caso de los CDT, porque la TSH puede estimular el crecimiento del tumor CDT. En el CMT se mantiene normal el nivel de TSH. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha aprobado los inhibidores orales de la tirosina cinasa para el tratamiento de CMT y CDT avanzados en adultos, pero rara vez se requieren en pacientes pediátricos. El seguimiento a largo plazo consiste en determinaciones repetidas de los marcadores tumorales (tiroglobulina/anticuerpo de la tiroglobulina en CDT, calcitonina/antígeno carcinoembionario en CMT) y pruebas de imagen, principalmente ECO cervical.

En MEN2 hay correlaciones indudables genotipo-fenotipo y la agresividad biológica del CMT depende del contexto hereditario en el que aparece. La disponibilidad de análisis genéticos para las mutaciones *RET* ha permitido que el CMT sea uno de los pocos cánceres que puede curarse mediante **tiroidectomía temprana** antes de que haya metástasis. Las recomendaciones respecto a la edad apropiada de tratamiento quirúrgico en niños portadores de una mutación *RET* están cambiando e incorporan pruebas clínicas, especialmente concentración de calcitonina, así como el conocimiento del genotipo y la preferencia paterna.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

533.2 Carcinoma nasofaríngeo

Cynthia E. Herzog

El carcinoma nasofaríngeo es poco frecuente en niños y adolescentes, pero es uno de los tumores nasofaríngeos más frecuentes en pacientes pediátricos. En los adultos, la incidencia es más alta en el sur de China, pero también es alta en la población inuit, en el norte de África y en el noreste de India. En China, este diagnóstico es infrecuente en los niños, pero, en otras poblaciones, una proporción considerable de casos se producen en el grupo de edad pediátrica, principalmente en adolescentes. Es el doble de frecuente en el sexo masculino y más común en las personas de raza negra. En la población pediátrica, los tumores suelen tener una **histopatología indiferenciada** y se asocian al **virus de Epstein-Barr (VEB)**. El carcinoma nasofaringeo se asocia a tipos específicos de antígeno leucocitario humano (HLA) y pueden intervenir otros factores genéticos, sobre todo en poblaciones con incidencia baja.

La mayoría de los pacientes pediátricos presentan una enfermedad locorregional avanzada manifestada por adenopatía cervical. También puede haber epistaxis, trismo y déficits de pares craneales. El diagnóstico se hace con biopsia de la nasofaringe o de ganglios linfáticos cervicales. En la mayoría de los casos está elevada la concentración de lactato deshidrogenasa, pero este es un hallazgo inespecífico. Se realiza TC o RM craneocervical para determinar la extensión de la enfermedad locorregional. Para detectar metástasis se emplea radiografía de tórax, TC, gammagrafía ósea y gammagrafía hepática. La tomografía por emisión de positrones (PET) puede ser útil para hacer un seguimiento del tumor primario y detectar metástasis. La concentración de ADN del VEB se correlaciona con el estadio tumoral, tiene valor pronóstico y puede utilizarse para detectar la recidiva.

El **tratamiento** consiste en una combinación de quimioterapia y radioterapia. El tratamiento habitual es cisplatino concomitante con la radioterapia, con o sin quimioterapia con cisplatino antes de la radioterapia. El resultado depende de la extensión del tumor, de manera que los pacientes con metástasis a distancia tienen un pronóstico muy desfavorable. La radioterapia de intensidad modulada mejora el control local y disminuye los efectos adversos tardíos asociados a la radioterapia, como disfunción hormonal, caries dental, fibrosis y segundos cánceres. La terapia con protones puede reducir todavía más los efectos adversos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

533.3 Adenocarcinoma de colon y recto

Cynthia E. Herzog y Winston W. Huh

El **carcinoma colorrectal (CCR)** es poco frecuente en la población pediátrica, con una incidencia estimada de aproximadamente 1 caso por millón de niños. Incluso en pacientes con factores predisponentes, el CCR no aparece habitualmente hasta el final de la adolescencia o la etapa adulta. El **cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP)** es un trastorno autosómico dominante con mutaciones de línea germinal en los genes de reparación de desequilibrio del ADN (MMR) que causan errores de reparación del ADN e inestabilidad microsatélite. La **poliposis adenomatosa familiar (PAF)** y la **PAF atenuada** son trastornos autosómicos con mutaciones de línea germinal en el gen APC. Además de CCR, los pacientes con CCHNP, PAF y PAF atenuada están predisponentes a varios cánceres extracolónicos. Los pacientes con PAF pueden presentar tumores desmoides y los pacientes con CCHNP tienen un riesgo elevado de tumores en el aparato genitourinario, el estómago y el intestino delgado. La poliposis asociada a *MYH*, el síndrome de Peutz-Jeghers y la poliposis juvenil predisponen también a CCR.

Existen análisis genéticos, y el cribado de cáncer en el CCHNP y la PAF debe empezar en la infancia o en la adolescencia. Del mismo modo, debe realizarse una evaluación genética de estos trastornos en pacientes jóvenes con cáncer de colon, incluso sin antecedente de trastorno genético predisponente.

Los síntomas iniciales son sangre en heces o melena, dolor abdominal, pérdida de peso y cambios del hábito intestinal. En muchos casos, los signos son anodinos y esto retrasa el diagnóstico a menudo, a veces hasta que la enfermedad ha alcanzado un estadio avanzado. El tipo histopatológico difiere del observado en adultos, y la mayoría de los tumores pediátricos son **adenocarcinoma mucinoso** o **carcinoma de células en anillo de sello**. Los pacientes pediátricos también tienden a presentar una enfermedad más avanzada. El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica si es posible, con quimioterapia para los tumores inextirpables. En la extirpación del tumor primario debe realizarse una extirpación adecuada de los ganglios linfáticos. La radioterapia es útil en casos seleccionados. Los pacientes pediátricos tienen un peor pronóstico general en comparación con los pacientes adultos, pero las razones de esta discrepancia no están claras.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

533.4 Tumores suprarrenales

Steven G. Wagstaff

Véanse los capítulos 595 a 599.

Los **tumores corticales suprarrenales (TCS)** se originan en la región externa de la corteza suprarrenal, mientras que los **feocromocitomas (FCC)** lo hacen en las células cromafines de la médula suprarrenal productoras de catecolaminas. Cuando los tumores provienen de los sistemas simpático y parasimpático paraganglionares fuera de la médula suprarrenal, se denominan **paragangliomas (PGL)**. La clasificación histopatológica de estos tumores suprarrenales como «benignos» o «malignos» no se corresponde siempre con su conducta clínica, lo que hace difícil distinguir entre tumor benigno y maligno basándose solo en la histopatología. Por ello, el seguimiento a largo plazo está justificado. En todos los niños diagnosticados de TCS o FCC/PGL se recomienda consejo genético debido a la elevada asociación a enfermedad genética.

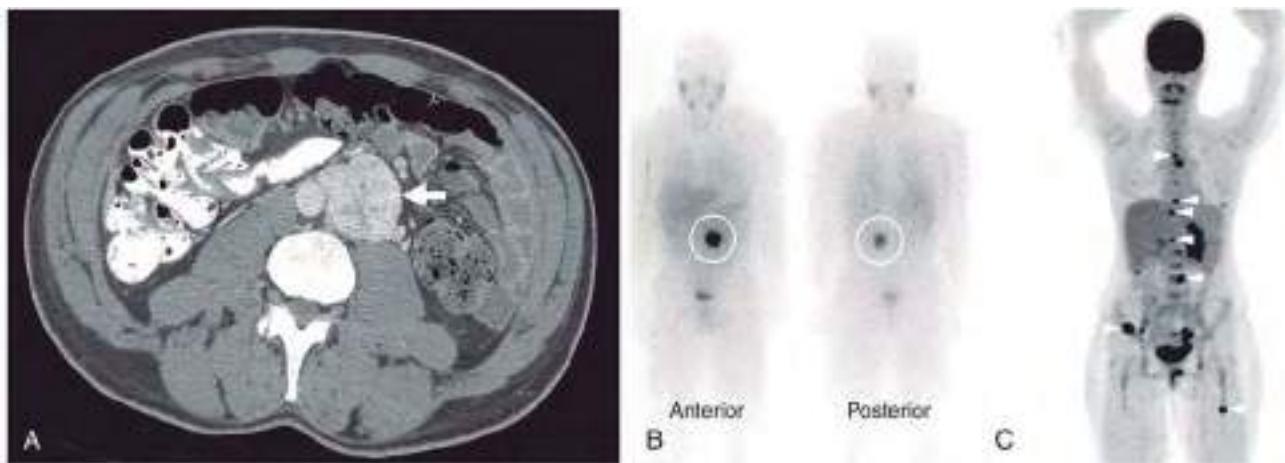


Fig. 533.2 Paraganglioma (PGL). **A**, TC axial poscontraste en un paciente con síntomas de exceso de catecolaminas y perfil bioquímico noradrenérgico. El PGL (flecha) se identifica en una localización paraaórtica entre la arteria renal izquierda y el origen de la arteria mesentérica inferior en la región de los órganos de Zuckerkandl. **B**, Exploración mediante MIBG en el mismo paciente, 24 horas después de la administración de ^{123}I -MIBG, demostrando una intensa captación del tumor. **C**, PET ^{18}F -FDG en un paciente con PGL metastásico y una mutación SDHB. Predomina la enfermedad metastásica ósea (puntas de flechas). (De Waguespack SG, Rich T, Grubbs E, et al: A current review of the etiology, diagnosis, and treatment of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma, J Clin Endocrinol Metab 95:2023-2037, 2010, Fig. 2.)

Los TCS son excepcionales y suelen presentarse antes de los 10 años. Tienen predominio femenino y son tumores funcionales en más del 90% de los casos, principalmente productores de andrógenos y causantes de **virilización** clínicamente aparente, aunque también puede haber hiperproducción de cortisol. El TCS puede presentarse también con una masa abdominal o dolor. En los niños, los TCS están de forma más frecuente asociados a **síndrome de Li-Fraumeni** (mutaciones de línea germinal inactivadoras en el gen supresor tumoral TP53) y al **síndrome de Beckwith-Wiedemann** (SBW), pero también podemos encontrarlos en la hemihiperasplasia distinta del SBW, la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), el síndrome de McCune-Albright, la poliposis adenomatosa familiar y, de modo excepcional, la hiperplasia suprarrenal congénita. La enfermedad cortical suprarrenal nodular bilateral de causas inusuales, que habitualmente se presentan con **síndrome de Cushing**, son el complejo de Carney y la hiperplasia suprarrenal macronodular.

Los FCC/PGL son tumores poco frecuentes con alta probabilidad de bilateralidad, malignidad y secundarios a un síndrome tumoral hereditario en los niños. Existe una relación entre cardiopatías congénitas cianóticas y FCC/PGL. La **enfermedad de Von Hippel-Lindau** es la causa genética más frecuentemente asociada en la población pediátrica, seguida por los **síndromes PGL familiares (1, 2, 3, 4)** causados por mutaciones en el gen succinato deshidrogenasa. También está en el diagnóstico diferencial la MEN2 (tipos 2A y 2B) y la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), pero suelen producir FCC en la vida adulta. La hipertensión en los niños con FCC/PGL suele ser prolongada y puede estar ausente la tríada clásica de cefalea, palpitaciones y sudoración observada con frecuencia en los adultos. El trastorno de hiperactividad y déficit de atención también es más frecuente en los niños con estos tumores. La mejor prueba de detección del FCC/PGL es la medición de los niveles de **metanefrina** en plasma y/u orina. Los estudios de imagen incluyen TC, RM y metayodobenzilguanidina (MIBG) o las exploraciones con PET, que son más sensibles (Fig. 533.2).

El tratamiento inicial de TCS y de FCC/PGL es la cirugía, *realizada por un cirujano con experiencia en el manejo de estos tumores*. Los niños con FCC/PGL precisan **tratamiento farmacológico preoperatorio**, con bloqueante α y β . El tratamiento de primera línea del TCS metastásico es mitotano y quimioterapia con cisplatino, etopósido y doxorrubicina. El FCC/PGL metastásico se ha tratado habitualmente con ciclofosfamida, vincristina y dacarbazine. Están investigándose nuevos fármacos dirigidos para tratar las metástasis avanzadas en TCS y FCC/PGL que habitualmente no res-

ponden a los protocolos convencionales de quimioterapia. También puede ser necesaria **terapia endocrina** de la producción hormonal excesiva para calmar los síntomas y mejorar la calidad de vida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

533.5 Tumor desmoplásico de células redondas pequeñas

Nidale Tarek y Cynthia E. Herzog

El tumor **desmoplásico de células redondas pequeñas** (TDCRP) es un tumor mesenquimal excepcional y agresivo que afecta sobre todo a adolescentes y adultos jóvenes del sexo masculino. Se asocia a una translocación cromosómica diagnóstica entre el gen del tumor de Ewing y el gen del tumor de Wilms, t(11;22)(p13;q12), creando un gen químérico (EWS-WT1) que codifica una proteína químérica con propiedades oncogénicas. Los pacientes presentan habitualmente en un estadio avanzado una masa abdominal voluminosa, varios implantes peritoneales y epiploicos, y síntomas de sarcomatosis abdominal, como dolor, ascitis, obstrucción intestinal, hidronefrosis y pérdida de peso. El TDCRP afecta principalmente a la cavidad abdominal, pero puede propagarse a los ganglios linfáticos, al hígado, a los pulmones y a los huesos. No existe un tratamiento estándar. Un tratamiento agresivo con combinación de quimioterapia, cirugía citorreductora y radioterapia abdominopélvica completa consigue casi siempre un resultado desfavorable. La mediana de supervivencia oscila entre 17 y 25 meses, y la supervivencia a los 5 años es inferior al 20%. Aunque la quimioterapia de alta dosis y el rescate con células madre autólogas demuestran algunos beneficios, este enfoque se ha abandonado debido a una toxicidad significativa. Otras opciones terapéuticas en fase de investigación son la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica y la radioinmunoterapia con anticuerpos monoclonales contra diferentes抗原s de superficie de las células tumorales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 534

Síndromes de histiocitosis infantiles

Stephan Ladisch

Las histiocitosis de la infancia son un grupo diverso de enfermedades que con frecuencia son graves en su expresión clínica. Estas enfermedades son individualmente raras y se agrupan porque tienen en común una proliferación o una acumulación prominente de células del sistema monocito-macrófago originado (mieloide) en la médula ósea. Aunque a veces es difícil distinguir estos trastornos clínicamente, el diagnóstico correcto es esencial para facilitar los avances terapéuticos. La clasificación sistemática de las histiocitosis está basada en hallazgos histopatológicos (tabla 534.1). Es fundamental una evaluación integral y exhaustiva de una muestra de biopsia obtenida al diagnóstico. Esta evaluación comprende pruebas como la inmunotinción, el análisis molecular y la microscopía electrónica, que pueden precisar un procesamiento especial de la muestra.

CLASIFICACIÓN E HISTOPATOLOGÍA

Existen tres tipos de histiocitosis infantiles según los hallazgos histopatológicos. La mejor conocida es la **histiocitosis de células de Langerhans (HCL)**, antes denominada *histiocitosis X*. La HCL comprende entidades clínicas como la enfermedad limitada al hueso y a la piel, el granuloma eosinófilo, la **enfermedad de Hand-Schüller-Christian** y la **enfermedad de Letterer-Siwe**. La célula de Langerhans normal es una célula presentadora de antígeno (CPA) de la piel. El rasgo distintivo de todas las formas de HCL es la presencia de una proliferación clonal de células de linaje monocítico-dendrítico que contienen los hallazgos de microscopía electrónica característicos de una célula de Langerhans, es el **gránulo de Birbeck**. Este gránulo

bilaminar con forma de raqueta de tenis, cuando aparece en el citoplasma de las células anómalas en la HCL es diagnóstico de la enfermedad. El gránulo de Birbeck expresa un antígeno identificado hace poco tiempo, la *langerina* (CD207), que interviene en la presentación de antígeno a los linfocitos T. La expresión de CD207 está presente de manera uniforme en las lesiones HCL y, por tanto, se ha convertido en un marcador diagnóstico fiable adicional. Es más probable que la célula HCL no sea realmente una célula de Langerhans (diferenciada), sino una célula inmadura de origen mieloide, probablemente en estado de detención del desarrollo. El diagnóstico definitivo de HCL se hace demostrando positividad CD1a de las células anómalas en el tejido fijado (fig. 534.1). Las células anómalas deben distinguirse de las células de Langerhans normales de la piel, que también son CD1a positivas pero solo están escasamente distribuidas y no son diagnósticas de HCL. Las lesiones periféricas que normalmente llevan al diagnóstico (p. ej., piel, linfocitos, nódulos, hueso) comprenden distintas proporciones de gránulos de Birbeck, que contienen células CD1a positivas, linfocitos, granulocitos, monocitos y eosinófilos.

La clonalidad de las lesiones individuales existe en algunos casos de HCL. Es importante destacar que se ha identificado una mutación somática activadora del gen *BRAF* (*V600E*) en muchos pacientes con HCL. Los estudios en pacientes que dieron negativo para *BRAFV600E* han revelado mutaciones en otros genes de la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK), entre ellos el *MAP2K1* y el *ARAF*. Dado que la mayoría de los pacientes con HCL presentan una u otra de estas mutaciones activadoras de la vía MAPK, se ha sugerido que la HCL es impulsada por un trastorno en la señalización de la MAPK.

A diferencia de la prominencia de una CPA en la HCL, la otra forma frecuente de histiocitosis se caracteriza por la acumulación de CPA activadas (macrófagos y linfocitos) y se denomina **linfohistiocitosis hemofagocíticas (LHH)**. Este diagnóstico es el resultado de una hemofagocitosis anómala y activación anormal (excesiva) de citocinas inflamatorias con algunas similitudes con el **síndrome de activación de macrófagos** (v. tabla 180.6). Las alteraciones características son infiltración tisular por linfocitos T CD8+, macrófagos activados e hipercitocinemia (fig. 534.2). Con una morfología característica de macrófagos normales en la microscopía óptica, estas células fagocíticas (v. fig. 534.1) son CD163 positivas, pero negativas para los marcadores característicos de células HCL (gránulos de Birbeck, CD1a, CD207).

Tabla 534.1 Clasificación de las histiocitosis infantiles

	ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS CELULARES DE LAS LESIONES	TRATAMIENTO
HCL	Histiocitosis de células de Langerhans	Células parecidas a las de Langerhans (CD1a positivo, CD207 positivo) con gránulos de Birbeck (células HCL)	Tratamiento local de las lesiones aisladas; quimioterapia para la enfermedad diseminada
LHH	Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (primaria) Síndrome hemofagocítico asociado a infección* (secundario) Asociada a síndromes con albinismo† Asociada a inmunodepresión Asociada a trastornos autoinmunes/ autoinflamatorios	Macrófagos reactivos morfológicamente normales con eritrofagocitosis prominente y linfocitos T CD8 ⁺	Quimioterapia; alotrasplante de médula ósea
Otras	Xantogranuloma juvenil	Histiocitos anómalos vacuolados característicos con citoplasma espumoso	Ninguno o biopsia escisional de la enfermedad localizada; quimioterapia o radioterapia en la enfermedad diseminada
	Enfermedad de Rosai-Dorfman	Histiocitos hemofagocíticos	Ninguno si es localizada; cirugía para reducción de volumen; quimioterapia si hay afectación de órganos
	Histiocitosis maligna	Proliferación neoplásica de células con características de monocitos/ macrófagos o sus precursores	Quimioterapia antineoplásica, con antraciclinas
Otras	Leucemia monocítica aguda [‡] (mieloide) Histiocitosis ALK ⁺	M5 en clasificación FAB Infiltración de histiocitos grandes, multinucleados con cromado fino; proteína CD68, CD163, S100 y ALK positiva	Quimioterapia antineoplásica Trastorno poco común de los bebés; se trata con esteroides y quimioterapia; puede retroceder espontáneamente

*Denominada también linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria.

†Síndromes de Chédiak-Higashi y Hermansky-Pudlak.

‡Véase el capítulo 522.2.

FAB, franco-americana-británica; HCL, histiocitosis de células de Langerhans; LHH, linfohistiocitosis hemofagocítica.

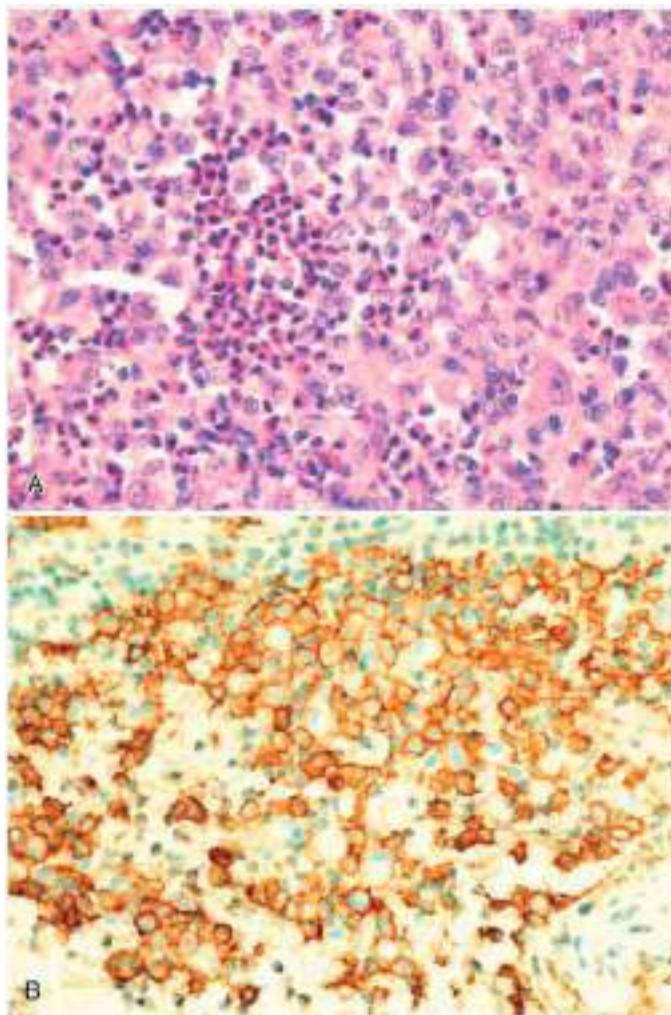


Fig. 534.1 A, Histopatología de la histiocitosis de células de Langerhans (HCL). Se muestra un granuloma eosinófilo de una lesión ósea lítica de la cabeza femoral. Numerosas células de HCL con núcleos surcados característicos y numerosos eosinófилos son visibles en este infiltrado mixto. B, Tinción CD1a característica y diagnóstica de lesiones con células de HCL.

Las dos formas principales de LHH producen cambios histopatológicos indistinguibles, pero es importante diferenciarlas debido a las implicaciones terapéuticas y pronósticas. La **LHH primaria**, anteriormente llamada *infohistiocitosis eritrofagocítica familiar*, también se conoce como **infohistiocitosis hemofagocítica familiar (LHHF)**. Es un trastorno autosómico recesivo y representa alrededor del 25% de los pacientes con LHH (tabla 534.2). Se conocen los genes de cuatro de cinco síndromes familiares de LHH y otras causas hereditarias de LHH; estas mutaciones afectan a la capacidad de los linfocitos T y de los linfocitos *natural killer* (NK) para sintetizar y liberar perforina y granzimas, disminuyendo así la formación de gránulos citotóxicos (fig. 534.3). La otra forma de LHH, anteriormente llamada el **síndrome hemofagocítico asociado a infección**, se reconoce como **LHH secundaria** (tabla 534.3). Los procesos de ambas enfermedades afectan a múltiples órganos y están caracterizados por infiltración masiva de linfocitos hiperactivados y macrófagos fagocíticos activados en los órganos involucrados, con los linfocitos como responsables del proceso resultante de esta enfermedad.

En la LHH se han identificado múltiples mutaciones genéticas en diferentes estadios de la formación y liberación de gránulos en linfocitos T citotóxicos (fig. 534.4, abajo). Las mutaciones en el gen perforina *PRF1* o en el gen *MUNC13-4* son las causas más frecuentes de función defectuosa de los linfocitos citotóxicos cuya actividad está inhibida en la LHH primaria. De manera análoga, un desencadenante puede ser la causa en LHH secundaria (fig. 534.4, arriba). Una gran cantidad de procesos infecciosos y no infecciosos pueden desencadenar una LHH secundaria (tablas 534.3 y 534.4).

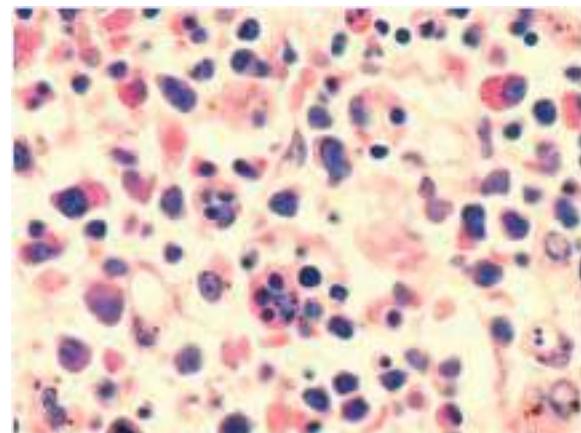


Fig. 534.2 Material de punción-aspiración de médula ósea de un niño con infohistiocitosis hemofagocítica familiar (confirmada genéticamente). Se ven muchas células hemofagocíticas características (macrófagos CD163) que han ingerido distintas células sanguíneas.

Tabla 534.2 Infohistiocitosis hemofagocítica

ENFERMEDAD	GEN	PROTEÍNA	PORCENTAJE DE LHHF	DEFICIENCIA AUTOINMUNE	CLÍNICA ESPECÍFICA
LHHF-16	Desconocido 9q21.3-22	Rara			
LHHF-2	<i>PRF1</i>	Perforina	~20-37, 50delT sobre todo en afroamericanos/ descendiente de africanos	Citotoxicidad; forma poros en APC	
LHHF-3	<i>UNC13D</i>	<i>Munc13-4</i>	20-33	Citotoxicidad; preparación de vesículas	Aumenta la incidencia de LHH en el SNC
LHHF-4	<i>STX11</i>	Sintaxina	<5	Citotoxicidad; fusión de vesículas	LHH leve recurrente, colitis
LHHF-5	<i>STXBP2</i>	Sintaxina-unión a proteína 2	5-20	Citotoxicidad; fusión de vesículas	Colitis, hipogammaglobulinemia
SÍNDROMES CON ALBINISMO OCULOCUTÁNEO PARCIAL					
Síndrome de Griscelli	<i>RAB27A</i>	<i>Rab27A</i>	~5	Citotoxicidad; acoplamiento de vesículas	Albinismo parcial, pelo gris plateado
Síndrome de Chédiak-Higashi	<i>LYST</i>	<i>Lyst</i>	~2	Citotoxicidad; defectos heterogéneos en los NK	Albinismo parcial, tendencia al sangrado, infecciones recurrentes
Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo II	<i>AP3B1</i>	Complejo AP-3, subunidad $\beta 1$	Rara	Citotoxicidad; tráfico de vesículas	Albinismo parcial, tendencia al sangrado

Tabla 534.2 Linfohistiocitosis hemofagocítica (cont.)

ENFERMEDAD	GEN	PROTEÍNA	PORCENTAJE DE LHHF	DEFICIENCIA AUTOINMUNE	CLÍNICA ESPECÍFICA
CAUSAS RARAS Y DOMINADAS POR EL VEB					
XLP1	SH2D1A	SAP	~7	Señalización en NK citotóxicos y linfocitos T	Hipogammaglobulinemia, linfoma
XLP2	BIRC4	XIAP	~2	Supervivencia de los linfocitos T NK y señalización de NF-κB	LHH recurrente leve, colitis
Déficit de ITK	ITK	ITK	Rara	Señalización de IL-2 en linfocitos T	Hipogammaglobulinemia, autoinmunidad, linfoma de Hodgkin
Déficit de CD27	CD27	CD27	Rara	Traducción de señal en los linfocitos	Inmunodeficiencia combinada, linfoma
Síndrome de XMEN	MAGT1	MAGT1	Rara	Transportador de magnesio, inducido por la estimulación de RLT	Linfoma, infecciones recurrentes, linfopenia de linfocitos T CD4

APC, células presentadoras de antígeno; ITK, cinasa de células T inducible por interleucina (IL)-2; LHH, linfohistiocitosis hemofagocítica; LHHF, linfohistiocitosis hemofagocítica familiar; NF-κB, factor nuclear kappa B; NK, natural killer; RLT, receptor de linfocitos T; SNC, sistema nervioso central; VEB, virus de Epstein-Barr.

Adaptada de Erker C, Harker-Murray, Talano JA: Usual and unusual manifestations of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and Langerhans cell histiocytosis, Pediatr Clin North Am 64:91-109, 2017 (Table 1, p. 95).

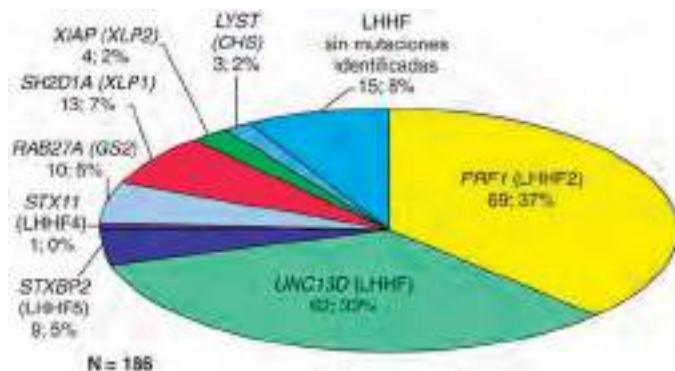


Fig. 534.3 Diferentes subtipos genéticos en 171 pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (LHHF) o enfermedad relacionada con la LHHF. Para cada subtipo se muestra el nombre del gen, la abreviatura del subtipo de la enfermedad, el número absoluto y el porcentaje. Además, se incluye como LHHF un subgrupo de 15 pacientes con recurrencia familiar o enfermedad refractaria/recurrente a pesar de la terapia específica y/o defecto funcional grave documentado de forma repetida en los ensayos de degranulación o citotoxicidad. (Tomada de Cetica V, Sieni E, Pende D, et al: Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: report on 500 patients from the Italian registry, J Allergy Clin Immunol 137:188-196, 2016, Fig. 2, p. 191.)

Fig. 534.5. Entre los ejemplos de desencadenantes no infecciosos se encuentran los medicamentos (p. ej., la fenitoína, la terapia antirretroviral altamente activa), el trasplante de células madre hematopoyéticas, la quimioterapia, las enfermedades autoinmunes, la enfermedad inflamatoria intestinal, el cáncer y los estados de inmunodeficiencia (p. ej., el síndrome de DiGeorge, la agammaglobulinemia de Bruton, el síndrome de inmunodeficiencia combinada grave, la enfermedad granulomatosa crónica).

Además de estas dos formas más frecuentes de histiocitosis infantiles (HCL y LHH), existen otras menos frecuentes. El **xantogranuloma juvenil (XGJ)** se caracteriza por histiocitos vacuolados, con citoplasma espumoso, y las lesiones evolucionan a granulomas mixtos que además contienen eosinófilos, linfocitos y otras células. La **enfermedad de Erdheim-Chester (EEC)** afecta fundamentalmente a adultos. Los marcadores de superficie sugieren una conexión entre la HCL, la XGJ y la EEC; las tres son enfermedades de las células dendríticas, con mutaciones en *BRAFV600E* en las células afectadas. Otra histiocitosis poco frecuente es la **enfermedad de Rosai-Dorfman**, denominada también **histiocitosis sinusoidal** con adenopatía masiva. La enfermedad de Rosai-Dorfman se caracteriza por acumulación de histiocitos hemofagocíticos en los sinusoides de los ganglios linfáticos, aunque es relativamente frecuente la afectación extraganglionar. Por último, hay un grupo de cánceres específicos de células del

Tabla 534.3 Infecciones asociadas a síndrome hemofagocítico

VÍRICAS

- Adenovirus
- Citomegalovirus (CMV)
- Virus del dengue
- Virus de Epstein-Barr (VEB)
- Enterovirus
- Virus del herpes simple (VHS1, VHS2)
- Virus herpes humanos (VHH6, VHH8)
- Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)
- Virus influenza
- Parvovirus B19
- Virus de la varicela-zóster (VVZ)
- Virus de la hepatitis
- Sarampión
- Parecovirus

BACTERIAS

- Babesia microti*
- Brucella abortus*
- Bacilos gramnegativos entéricos
- Haemophilus influenzae*
- Mycoplasma pneumoniae*
- Staphylococcus aureus*
- Streptococcus pneumoniae*
- Ehrlichia chaffeensis*

HONGOS

- Candida albicans*
- Cryptococcus neoformans*
- Histoplasma capsulatum*
- Fusarium*

MICOBACTERIAS

- Mycobacterium tuberculosis*

RICKETTSIAS

- Coxiella burnetii*
- Otras rickettsias

PARÁSITOS

- Leishmania donovani*
- Plasmodium*

Tomada de Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*, ed 6, Philadelphia, 2003, Saunders, p. 1381.

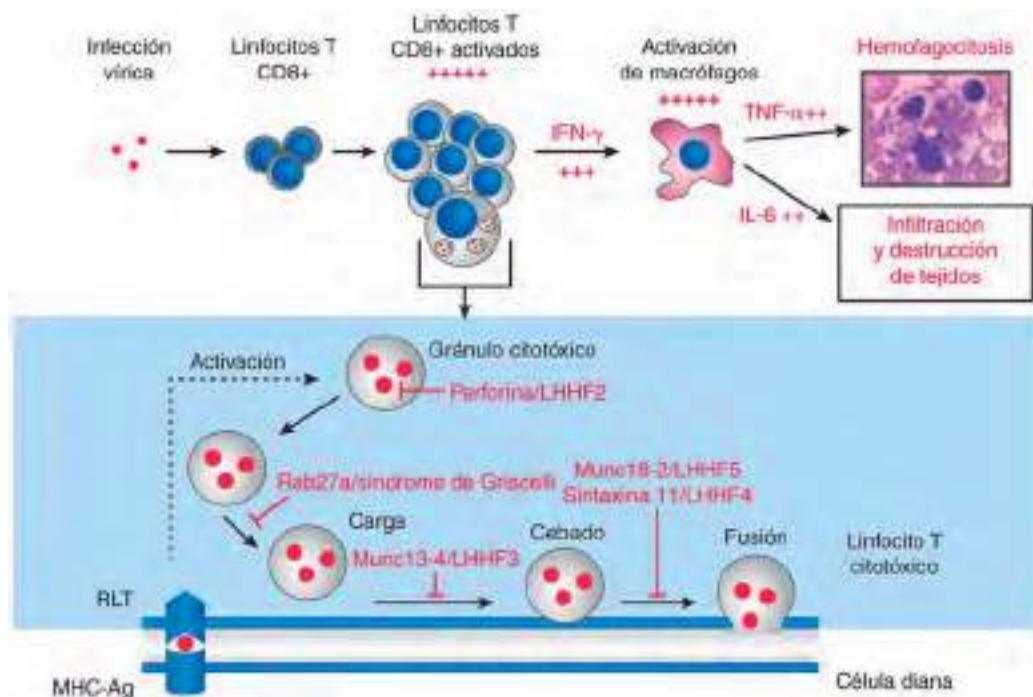


Fig. 534.4 Errores congénitos de la actividad citotóxica de los linfocitos. **Arriba,** Diagrama de los mecanismos inmunitarios que provocan un síndrome hemofagocítico. Después de una infección vírica se produce expansión y activación masivas de linfocitos CD8+ específicos de antígeno que segregan gran cantidad de interferón gamma (IFN- γ). Las células efectoras activadas extensamente provocan una activación excesiva de los macrófagos y producción de citocinas inflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6). Los macrófagos fagocitan espontáneamente células sanguíneas (aquí se muestran plaquetas, leucocitos y un polimorfonuclear). Los linfocitos y los macrófagos activados infiltran distintos órganos, provocando necrosis tisular masiva e insuficiencia del órgano. **Abajo,** Los defectos genéticos que causan un síndrome linfohistiocítico hemofagocítico (LHH) afectan a un paso preciso de la maquinaria citotóxica: contenido, carga, cebado o fusión del gránulo. Solo se muestran los defectos que causan el síndrome de Griscelli (SG) y la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (LHHF). MHC-Ag, complejo mayor de histocompatibilidad del antígeno; RLT, receptor de linfocitos T. (De Pachlopnik Schmid J, Cote M, Menager MM, et al: Inherited defects in cytotoxic lymphocyte activity, Immunol Rev 235:10-23, 2010.)

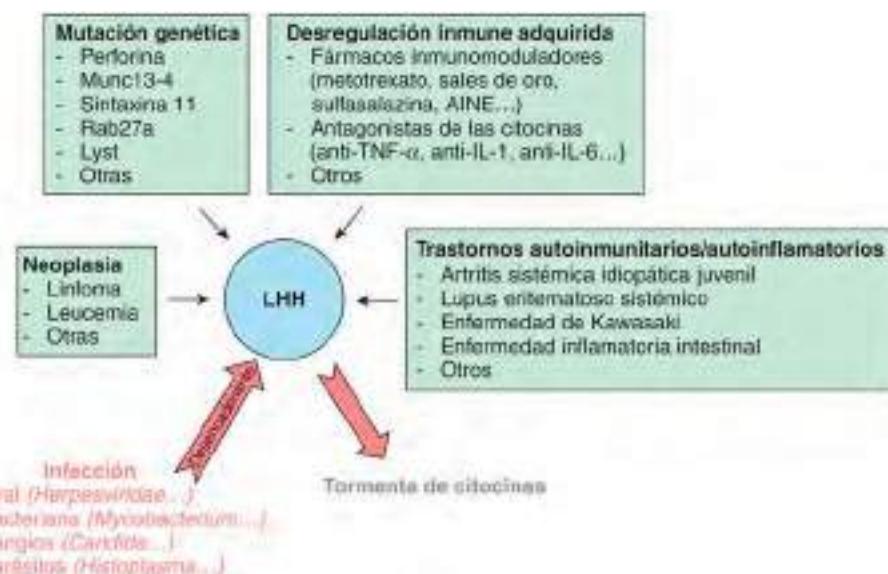


Fig. 534.5 La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) comprende un espectro heterogéneo de trastornos que se presentan todos con una severa tormenta de citocinas y una immunopatología que pone en peligro la vida. La LHH puede ser causada por mutaciones en los genes implicados en la citotoxicidad mediada por gránulos, pero también puede adquirirse en una multitud de enfermedades o malignidades autoinmunes o autoinflamatorias subyacentes, con la posible facilitación de terapias inmunomoduladoras. Las manifestaciones clínicas de la LHH generalmente son precipitadas por una infección. AINE, Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. (De Brisse E, Wouters CH, Matthys P: Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a heterogeneous spectrum of cytokine-driven immune disorders, Cytokine Growth Factor Rev 26:263-280, 2015, Fig. 2, p. 267.)

Tabla 534.4 Espectro de enfermedades caracterizadas por hemofagocitosis

LHH primaria (v. tabla 534.2)
LHH con inmunodeficiencia combinada, estados autoinflamatorios (v. tabla 534.2)
LHH asociada a infección (v. tabla 534.3)
LHH asociada a la malignidad
Linfoma
Leucemia
Síndrome de activación de los macrófagos (SAM) asociado con la enfermedad autoinmune
Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico
Lupus eritematoso sistémico
Artritis relacionada con la entesitis
Enfermedad inflamatoria intestinal

LHH, linfohistiocitosis hemofagocítica.

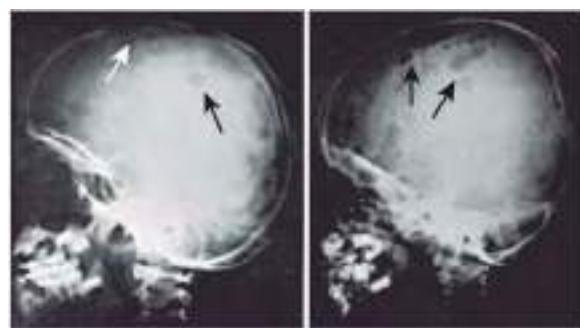


Fig. 534.6 Radiografías de cráneo de pacientes con histiocitosis de células de Langerhans (HCL). **Izquierda**, Paciente mayor de 2 años con lesiones óseas aisladas (flechas) y recuperación satisfactoria. **Derecha**, Paciente menor de 2 años con afectación ósea extensa (flechas), fiebre, anemia, erupción cutánea grave, adenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia, infiltrados pulmonares y muerte a pesar de quimioterapia antitumoral. Estos pacientes representan extremos opuestos del espectro clínico de la HCL.

linaje monocito-macrófago. Según esta definición, la leucemia monocítica aguda y la histiocitosis maligna verdadera se incluyen en las histiocitosis de clase III (v. cap. 522). Se han identificado verdaderas neoplasias de células de Langerhans, aunque son excepcionales.

534.1 Histiocitosis de células de Langerhans

Stephan Ladisch

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) tiene una presentación muy variable. Afecta a los huesos en el 80% de los pacientes y puede ser la única localización, sobre todo en niños mayores de 5 años. Las **lesiones óseas** pueden ser únicas o múltiples y son más frecuentes en el cráneo ([fig. 534.6](#)). Otras localizaciones son la pelvis, el fémur, la vértebra, el maxilar y la mandíbula. Las lesiones pueden ser asintomáticas o producir dolor y tumefacción local. La afectación vertebral puede producir un colapso del cuerpo vertebral, visible radiográficamente, y compresión secundaria de la médula espinal. En los huesos planos y en los huesos largos provoca lesiones osteolíticas con bordes nítidos sin signos de formación de hueso nuevo reactivo hasta que las lesiones comienzan a curar. Las lesiones en huesos largos de carga pueden causar fracturas patológicas. La infección de oído con secreción crónica se asocia con frecuencia a destrucción de la región mastoidea. La destrucción ósea en la mandíbula y el maxilar superior puede provocar una imagen radiográfica de dientes flotantes. Si responde al tratamiento, la curación es normalmente completa.

Alrededor del 50% de los pacientes tiene **afectada la piel** en algún momento durante el transcurso de la enfermedad (aislada o parte de una afectación multisistémica), habitualmente como dermatitis seborreica, papulosa, escamosa resistente al tratamiento en el cuero cabelludo, la región del pañal, la axilar o la auricular posterior ([figs. 534.7 y 534.8](#)). Las lesiones pueden expandirse y afectar a la espalda, las palmas y las plantas. El exantema puede ser petequial o hemorrágico, incluso en ausencia de trombocitopenia. Alrededor de un tercio de los pacientes tiene **adenopatía** localizada o diseminada, y un 20% **hepatoesplenomegalia**. Puede haber distintos grados de disfunción hepática, con ictericia y ascitis.

El exoftalmos, cuando está presente, suele ser bilateral y está causado por acumulación de tejido granulomatoso detrás de la órbita. La mucosa gingival puede presentar lesiones infiltrantes con un aspecto superficial de candidiasis. Un 30-40% de los pacientes tiene otitis media y puede producirse sordera por lesiones destructivas del oído medio. En el 10-15% de los pacientes se observan **infiltrados pulmonares** en la radiografía. Las lesiones abarcan desde fibrosis difusa e infiltrados nodulares diseminados hasta cambios quísticos difusos ([fig. 534.9](#)). Es infrecuente el neumotórax como complicación. Si la afectación pulmonar es grave, puede producir taquipnea e insuficiencia respiratoria progresiva.

La **disfunción hipofisaria** o la afectación hipotalámica pueden producir retraso del crecimiento. Además, los pacientes pueden tener diabetes insípida. En los pacientes con sospecha de HCL, debe comprobarse la capacidad para concentrar la orina antes de realizar una biopsia. Es raro el panhipop-

tuitarismo. También puede darse hipotiroidismo primario por infiltración de la glándula tiroidea.

Los pacientes con enfermedad multisistémica grave tienen síntomas generales como fiebre, pérdida de peso, malestar, irritabilidad y retraso del crecimiento. Estos síntomas generales distinguen entre pacientes con riesgo alto de mortalidad (es decir, pacientes con «órgano en riesgo» afectado) y los que tienen un riesgo bajo (esto es, pacientes sin manifestaciones generales, sin «órgano en riesgo» afectado). Los **órganos en riesgo** son el hígado, el bazo y el sistema hematopoyético (médula ósea). El pulmón no se considera un órgano de riesgo. La distinción de si existen órganos de riesgo afectados o no es importante para decidir la intensidad del tratamiento, y se ha incorporado a los enfoques terapéuticos convencionales de la HCL señalados en los protocolos de la Histiocyte Society. La afectación de la médula ósea puede causar anemia y trombocitopenia. Dos manifestaciones infrecuentes pero graves de la HCL son la afectación hepática (que produce fibrosis y cirrosis) y una afectación peculiar del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por ataxia, disartria y otros síntomas neurológicos. La **afectación hepática** se asocia a enfermedad multisistémica presente al diagnóstico. Por el contrario, la **afectación del SNC**, que es progresiva y con una histopatología caracterizada por gliosis, y sin tratamiento conocido, solo se observa muchos años después del diagnóstico inicial de HCL. Estas manifestaciones no se asocian con HCL, gránulos de Birbeck, positividad de CD1a u otra indicación de infiltración celular en HLC, aumentando las dudas sobre su patogenia.

Después de la biopsia de tejido, que es diagnóstica y más fácil en las lesiones óseas o cutáneas, debe realizarse una evaluación exhaustiva clínica y de laboratorio: hemograma completo, pruebas funcionales hepáticas, pruebas de coagulación, serie ósea, radiografía de tórax y osmolaridad urinaria. Además, ha de realizarse una evaluación detallada de todos los sistemas de órganos afectados en la exploración física o en las pruebas de laboratorio para conocer la extensión de la enfermedad antes de empezar el tratamiento.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La evolución clínica de la **enfermedad en un solo sistema** (habitualmente óseo, linfático o cutáneo) es benigna por lo general, con una probabilidad alta de remisión espontánea. Por tanto, el tratamiento debe ser mínimo y debe encaminarse a detener el avance de la lesión ósea que puede causar daño permanente antes de desaparecer de manera espontánea. El legrado o, con menos frecuencia, la inyección de corticoides o la radioterapia local a dosis baja (5-6 Gy) pueden lograr este objetivo.

Por el contrario, la **enfermedad multisistémica** debe tratarse con poliquimioterapia sistémica. Se han propuesto diversos protocolos, pero los elementos centrales son la inclusión de vinblastina y corticoides, porque son muy efectivos en la HCL. Se ha excluido el etopósido del tratamiento de la HCL multiorgánica que se trata con varios antineoplásicos para disminuir la mortalidad, la reactivación de la enfermedad y las secuelas a largo plazo. La tasa de respuesta al tratamiento es bastante alta, y la mortalidad en la HCL grave ha descendido mucho gracias a la poliquimioterapia, sobre todo si el



Fig. 534.7 Aspecto variable de la histiocitosis de células de Langerhans de la piel. **A**, Dermatitis eczematosa. **B**, Pápulas hipopigmentadas y erosionadas. **C**, Máculas hipopigmentadas. **D** y **E**, Pápulas con corteza. La presentación no refleja la presencia o ausencia de enfermedad multisistémica. A pesar de su aspecto similar, la paciente de **D** presentaba una única lesión, mientras que la paciente de **E** tenía afectación de órganos. (De Simko SJ, Garmezy B, Abhyankar H, et al: Differentiating skin-limite and multisystem Langerhans cell histiocytosis, J Pediatr 165:990-996, 2014, Fig. 3.)



Fig. 534.8 Histiocitosis de células de Langerhans que se presenta como un sarpullido de tipo magdalena de arándanos en el neonato. Múltiples pápulas firmes, sin manchas, de color púrpura que afectan a **A**, la cabeza y el cuello, y a **B**, el cuerpo. (De Schmitt AR, Wetter DA, Camilleri MJ, et al: Langerhans cell histiocytosis presenting as a blueberry muffin rash, Lancet 390:155, 2017.)



Fig. 534.9 La imagen de TC coronal de alta resolución (ventana de pulmón) revela quistes pulmonares difusos con destrucción del parénquima en campos pulmonares bilaterales. (De Chauhan L, Aggarwal N: Honeycomb Langerhans cell histiocytosis, J Pediatr 168:248, 2016, Fig. 2.)

diagnóstico es preciso y rápido. Los tratamientos más recientes consiguen, con terapia de continuación prolongada, una supervivencia mayor del 85% en la enfermedad multiorgánica grave (órgano de riesgo afectado) y una tasa de reactivación más baja.

Las terapias experimentales se utilizan solo si no hay respuesta al tratamiento inicial (con frecuencia, en niños muy pequeños con enfermedad multiorgánica y disfunción orgánica sin respuesta a la poliquimioterapia inicial) y para la reactivación de la enfermedad de órgano de riesgo positivo en los órganos de riesgo, pero no en la reactivación de la enfermedad leve (cualquier reactivación de órgano de riesgo negativo). Los enfoques consisten en tratamiento inmunosupresor con ciclosporina/globulina antitimocito y posiblemente imatinib, 2-clorodesoxiadenosina, clofarabina y trasplante de células madre. Con el descubrimiento de la mutación *BRAFV600E*, que causa la hiperactivación de la vía MAPK en las células de la HCL, se está investigando la inhibición farmacológica de BRAF y la inhibición farmacológica de MEK como enfoques terapéuticos para la enfermedad resistente.

Las complicaciones tardías (fibrosis), hepáticas o pulmonares, son irreversibles y requieren trasplante de órganos como tratamiento definitivo. Pueden consultarse los métodos terapéuticos actuales y los protocolos experimentales de la HCL y la LHH en la página web de la Histiocyte Society (<http://www.histiocytesociety.org>). Un problema sin resolver es el **síndrome neurodegenerativo** asociado a HCL grave, progresivo y resistente al tratamiento (habitualmente de inicio tardío).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

534.2 Linfohistiocitosis hemofagocítica

Stephan Ladisch

Véase «Clasificación e histopatología» al comienzo del capítulo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (LHHF) y la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) secundaria producen un cuadro clínico muy parecido de enfermedad generalizada, a menudo con fiebre (90-100%), exantema maculopapuloso y/o petequial (10-60%), pérdida de peso e irritabilidad. La presentación clínica inicial puede variar, pero casi siempre es muy grave y, en el caso de la LHH secundaria, puede estar camuflada por un proceso de enfermedad primaria. Las presentaciones agudas incluyen *shock* séptico, dificultad respiratoria aguda, convulsiones y coma (debido a la infiltración del SNC). Otras características que se presentan con frecuencia son el resultado de la afectación de la médula ósea y la pancitopenia o la disfunción hepática.

Los niños con LHHF (LHH primaria) son por lo general menores de 1-2 años y los niños con LHH secundaria suelen ser más mayores, pero ambas formas pueden aparecer a cualquier edad. La **exploración física** muestra a menudo hepatosplenomegalia (70-100%), adenopatía (20-50%), disnea (40-90%), ictericia y síntomas de afectación del SNC (aproximadamente un 50%) parecidos a la meningitis aséptica o a la encefalomielitis desmielinizante aguda (v. cap. 618.4). La RM puede mostrar hipointensidades en T2/FLAIR sistémicas en la sustancia blanca y en la gris y en las regiones supratentorial e infratentorial. La pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) (50-90%) se asocia con afectación del SNC por LHH primaria, que se caracteriza por células que son los mismos macrófagos fagocíticos observados en sangre periférica o en médula ósea. La LHH primaria también se asocia con inmunodeficiencia grave.

Al **diagnóstico** de LHH se llega en dos etapas. La primera etapa se basa en un conjunto de ocho hallazgos clínicos y de laboratorio, la presencia de cinco de los ocho es diagnóstico de LHH. Los ocho hallazgos, formulados por la Histiocyte Society, son fiebre, esplenomegalia, citopenia de dos líneas celulares (90-100%), hipertrigliceridemia (80-100%) o hipofibrinogenemia (65-85%), hiperferritinemia (500 o mayor, pero a menudo de más de 10,000), solubilidad extremadamente elevada de CD25

(receptor de interleucina 2), reducción o ausencia de actividad celular NK, y evidencia de hemofagocitosis en la médula ósea, el LCR o los ganglios linfáticos ([tabla 534.5](#)). El segundo estadio implica el análisis genético de las mutaciones y se lleva a cabo tan pronto como sea posible, pero generalmente requiere algún tiempo para completarse y no debe interferir con el inicio del tratamiento ([fig. 534.10](#)). Los hallazgos genéticos y los antecedentes familiares determinarán si el diagnóstico es LHH primaria (autosómica recesiva) o LHH secundaria.

La *hemofagocitosis* no es específica de la LHH y debe considerarse en el contexto de los criterios diagnósticos. No se puede hacer una distinción clínica o de laboratorio entre la LHH primaria y la LHH secundaria. En

Tabla 534.5 Recomendaciones diagnósticas en la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)

Se hace un diagnóstico de LHH si cumple uno de los dos criterios siguientes:

1. Un diagnóstico molecular compatible con LHH (p. ej., mutaciones PFR, mutaciones SAP)
 - o
 2. Presencia de 5 de los 8 signos, síntomas o alteraciones del laboratorio siguientes:
 - a. Fiebre
 - b. Esplenomegalia
 - c. Citopenia (en ≥ 2 linajes celulares; hemoglobina ≤ 9 g/dl [o ≤ 10 g/dl en lactantes <4 semanas], plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$, neutrófilo $<1.000/\text{mm}^3$)
 - d. Hipertrigliceridemia (≥ 265 mg/dl) y/o hipofibrinogenemia (≤ 150 mg/dl)
 - e. Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos sin signos de malignidad
 - f. Citotoxicidad por linfocitos *natural killer* baja o ausente
 - g. Hiperferritinemia (≥ 500 ng/ml)
 - h. CD25 soluble elevado (interleucina-2R cadena α ; ≥ 2.400 U/ml)

Adaptada de Verbsky JW, Grossman WJ: Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives, Ann Med 38:20-31, 2006 (Table 1, p. 21).

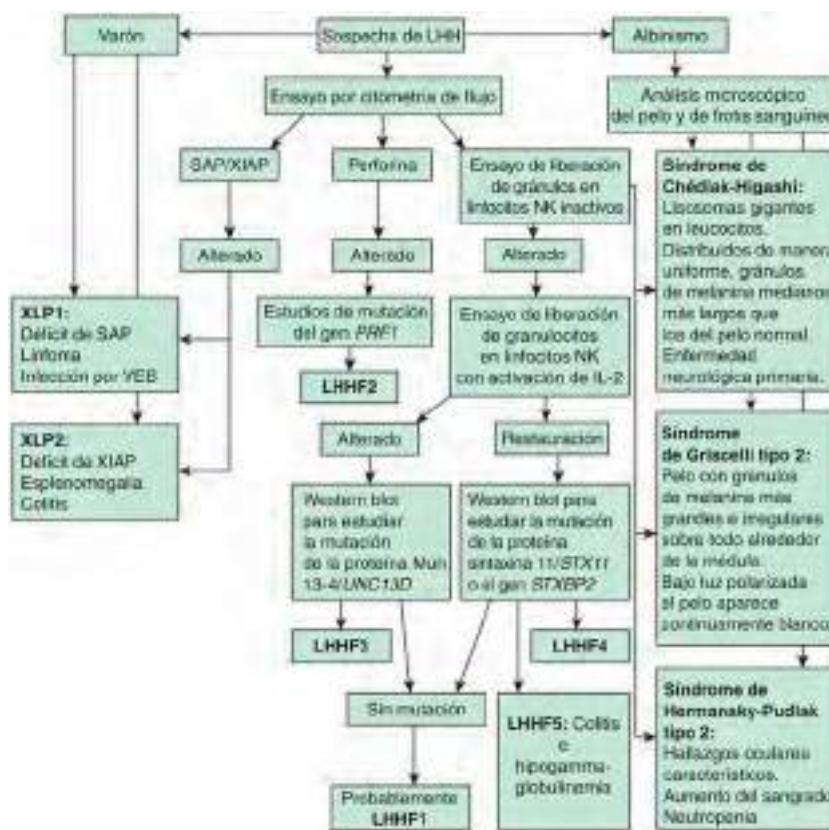


Fig. 534.10 Algoritmo para la identificación de las causas genéticas de la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH). El algoritmo de LHH se basa en ensayos de citometría de flujo: todos los pacientes que se ajustan a los criterios de LHH, independientemente de la edad y las presentaciones clínicas, deben ser examinados para la expresión de perforinas y el ensayo de liberación de gránulos. Todos los pacientes varones deben ser examinados para detectar la expresión de la proteína asociada a la molécula de activación de los linfocitos de señalización (SAP) y del inhibidor de la proteína de apoptosis ligada al cromosoma X (XIAP). Para los pacientes que se presentan clínicamente con albinismo, el análisis microscópico del frotis capilar y sanguíneo es esencial para el diagnóstico diferencial del síndrome de Chédiak-Higashi, el síndrome de Griscelli y el síndrome de Hermansky-Pudlak. Basándose en el defecto de expresión de una proteína particular identificada, se debe realizar la caracterización molecular para el gen respectivo para la confirmación del diagnóstico; LHHF, linfohistiocitosis hemofagocítica familiar; NK, natural killer; VEB, virus de Epstein-Barr. (Adaptada de Madkaikar M, Shabirish S, Desai M: Current updates on classification, diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), Indian J Pediatr 83:434-443, 2016.)

algunos subgrupos de LHH, los ensayos de perforina pueden ser normales. De manera similar, algunos pacientes con LHH primaria no tienen ninguna mutación genética identificable conocida.

En ausencia de 1) un defecto genético confirmado combinado con citotoxicidad por linfocitos *natural killer* defectuosos o 2) hemofagocitosis evidente, hay que ser cauteloso al hacer el diagnóstico de LHH secundaria, ya que implica el uso de quimioterapia citotóxica. Los criterios inespecíficos (indicativos de inflamación) usados para diagnosticar LHH pueden estar presentes también en enfermedades que no se asocian siempre a hemofagocitosis (p. ej., infección vírica aguda diseminada con activación excesiva de linfocitos T) en las que el tratamiento citotóxico e inmunodepresor utilizado para tratar la LHH puede estar contraindicado.

El **síndrome de activación de macrófagos**, particularmente en el contexto de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de inicio sistémico o de la infección, tiene muchas similitudes con la LHH (v. cap. 180). De hecho, la secuenciación del exoma completo de los pacientes con AIJ de inicio sistémico o con gripe mortal ha revelado una incidencia de genes de LHH superior a la esperada. Otros trastornos en el **diagnóstico diferencial** de la LHH incluyen la sepsis, la enfermedad de Wolman, la osteopetrosis, el síndrome linoproliferativo autoinmune, la hemocromatosis neonatal, la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de inmunodeficiencia combinada y la enfermedad de inmunodeficiencia común variable.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La terapia para la **LHH primaria** (enfermedad genética autosómica recesiva o de aparición familiar) consiste en una combinación de etopósido, corticoides, ciclosporina y metotrexato intratecal, como se describe en los actuales protocolos LHH-1994 y LHH-2004 de la Histiocyte Society. Se debe enfatizar que la pancitopenia y la presencia de una infección *no* son contraindicaciones para la terapia citotóxica. Algunos recomiendan la globulina antitimocítica y la ciclosporina para la terapia de mantenimiento. El objetivo es llegar al punto de iniciar el **trasplante de células madre**. Hasta la fecha, este es el único tratamiento potencialmente curativo conocido para la LHH primaria y es efectivo para lograr la curación en más del 60% de los pacientes. La quimioterapia es inadecuada para la curación sostenida de la LHH primaria, la cual acaba siendo mortal sin el trasplante.

En la **LHH secundaria** es fundamental que la enfermedad subyacente (p. ej., infección, malignidad) sea identificada y tratada con éxito. La distinción diagnóstica entre LHHF y LHH secundaria puede basarse en ocasiones en el inicio agudo de la LHH secundaria en presencia de una infección confirmada. En este caso es fundamental el tratamiento de la infección subyacente combinado con tratamiento sintomático. Si el diagnóstico se hace en el contexto de una inmunodeficiencia iatrógena, debe suspenderse el tratamiento inmunodepresor y ha de aplicarse tratamiento sintomático

combinado con tratamiento específico de la infección subyacente. En muchos pacientes, el pronóstico es excelente sin un tratamiento adicional específico, solo tratando la infección desencadenante subyacente. Sin embargo, cuando no se puede documentar una infección tratable u otra causa, y cuando la presentación clínica es grave, el pronóstico para la LHH secundaria es tan malo como para la LHH primaria. Estos pacientes deben recibir el mismo enfoque quimioterapéutico inicial de 8 semanas, incluyendo etopósido, incluso frente a las citopenias. En ambas, LHH primaria y LHH secundaria, los efectos citotóxicos del etopósido en los macrófagos interrumpen la producción de citocinas, el proceso hemofagocítico y la acumulación de macrófagos, todos los cuales contribuyen a la patogenia del **síndrome hemofagocítico asociado a infección**. Diversos microorganismos infecciosos, como virus (p. ej., citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus del herpes humano 6), hongos, protozoos y bacterias, pueden desencadenar una LHH secundaria, a menudo en el contexto de una inmunodeficiencia (v. tabla 534.3). En los pacientes inmunodeprimidos con hemofagocitosis debe efectuarse una evaluación meticulosa en busca de infección. Este mismo síndrome puede identificarse asociado a un trastorno reumatólogico (p. ej., lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Kawasaki) o a una neoplasia (p. ej., leucemia). En estas circunstancias, el tratamiento efectivo de la enfermedad subyacente (p. ej., infección, cáncer) es fundamental y puede corregir por sí sola la hemofagocitosis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

534.3 Otras histiocitosis

Stephan Ladisch

Otras histiocitosis poco frecuentes se denominan según el cuadro clínico. Algunos ejemplos son el xantogranuloma en el xantogranuloma juvenil (XGJ) y la adenopatía patente en la enfermedad de Rosai-Dorfman (histiocitosis sinusoidal con adenopatía masiva). El XGJ puede precisar tratamiento sistémico con quimioterapia citotóxica o inhibidores potenciales de la vía de la MAPK, si se refleja una mutación de BRAF. La enfermedad de Rosai-Dorfman no se trata habitualmente, aunque la adenopatía masiva puede precisar intervención por su tendencia a causar obstrucción física. La leucemia monocítica aguda y la histiocitosis maligna verdadera se incluyen porque son cánceres específicos del linaje monocito-macrófago (v. cap. 522).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 1

Enfermedad glomerular

Capítulo 535 Introducción a las enfermedades glomerulares

535.1 Anatomía del glomérulo

Edward J. Nehus

Los riñones se sitúan en el espacio retroperitoneal, en una disposición ligeramente superior a la altura del ombligo. Su longitud y peso varían desde los 6 cm y 24 g, respectivamente, en el recién nacido a término hasta ≥ 12 cm y 150 g en el adulto. El riñón (fig. 535.1) se compone de una capa externa, la **corteza**, que contiene los glomérulos, los túbulos contorneados proximales y distales, y los tubos colectores; y de una capa interna, la **médula**, que contiene los segmentos rectos de los túbulos, las asas de Henle, los vasos rectos y los tubos colectores terminales (fig. 535.2).

La irrigación de cada riñón proviene de una arteria renal principal que se origina en la aorta, aunque pueden observarse múltiples arterias renales. La arteria principal se divide en la región medular en ramas segmentarias, que a su vez se dividen en arterias interlobulares que atraviesan la región medular hasta llegar a la unión corticomedular. En este punto, las arterias interlobulares se ramifican y dan lugar a las arterias arciformes, que discurren paralelas a la superficie renal. Las arterias interlobulares se originan a partir de las arterias arciformes y dan lugar a las arteriolas aferentes del glomérulo. El aparato yuxtaglomerular, que controla la secreción de renina, está compuesto por células musculares especializadas situadas en la pared de la arteriola aferente y por células del túbulito distal especializadas adyacentes al glomérulo (mácula densa). La arteriola aferente se ramifica y da lugar a la

red capilar glomerular, para a continuación reunirse en la arteriola eferente (v. fig. 535.2). Las arteriolas eferentes yuxtamedulares poseen un tamaño mayor que las arteriolas de la región cortical e irrigan, como vasos rectos, a los túbulos y a la médula.

Cada riñón contiene alrededor de 1 millón de nefronas (glomérulos y túbulos asociados). En el ser humano, la distribución del «número normal de nefronas» es amplia, entre 200.000 y 1,8 millones de nefronas por riñón. Esta variación puede tener una repercusión fisiopatológica importante como factor de riesgo para la aparición posterior de hipertensión y disfunción renal progresiva. En el ser humano, la formación de las nefronas es completa a las 34-36 semanas de gestación, pero durante la primera década de la vida continúa la maduración funcional con el crecimiento y la elongación tubular. Al no poder formarse nuevas nefronas después del nacimiento, cualquier enfermedad que origine pérdida progresiva de las mismas puede desembocar en insuficiencia renal. Un posible factor de riesgo de desarrollar hipertensión primaria y disfunción renal progresiva en la edad adulta podría ser una menor cantidad de nefronas secundaria a bajo peso al nacer, prematuridad y/o factores genéticos o medioambientales desconocidos. Es probable que el número bajo de nefronas provoque una hiperfiltración y esclerosis de las nefronas «sobrecargadas de trabajo».

La red glomerular de capilares especializados constituye la base del mecanismo de filtración de los riñones. Los capilares glomerulares están revestidos por células endoteliales (fig. 535.3) que poseen un citoplasma muy delgado y múltiples soluciones de continuidad (fenestraciones). La membrana basal glomerular (MBG) forma una capa continua entre las células endoteliales y mesangiales, por un lado, y las células epiteliales, por el otro. Esta membrana presenta tres capas: la lámina densa central, electrodensa; la lámina rara interna, situada entre la lámina densa y las células endoteliales, y la lámina rara externa, que se localiza entre la lámina densa y las células epiteliales. Las células epiteliales viscerales cubren los capilares y emiten procesos podocitarios citoplasmáticos que contactan con la lámina rara externa. Entre las prolongaciones de los podocitos existen espacios o hendiduras de filtración. El mesangio (matriz y células mesangiales) se encuentra entre los capilares glomerulares en la parte endotelial de la MBG y constituye la capa medial de la pared capilar. El mesangio actúa como una estructura de

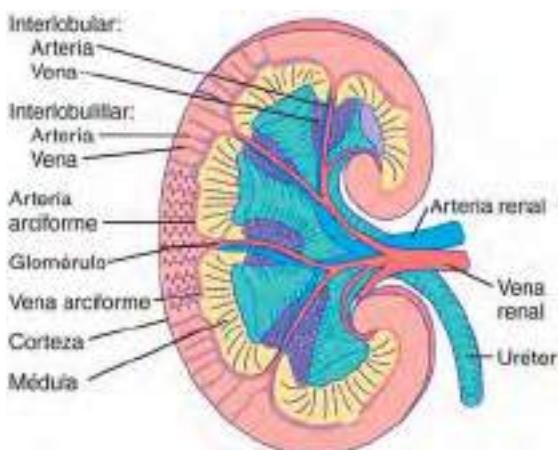


Fig. 535.1 Morfología macroscópica de la circulación renal. (De Pitts RF: Physiology of the kidney and body fluids, ed 3, Chicago, 1974, Year Book Medical Publishers.)

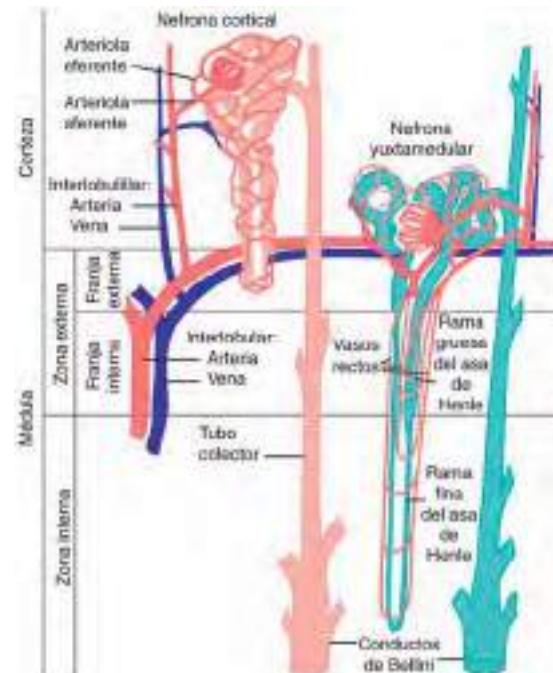


Fig. 535.2 Comparación de la irrigación de las nefronas corticales y yuxtamedulares. (De Pitts RF: Physiology of the kidney and body fluids, ed 3, Chicago, 1974, Year Book Medical Publishers.)

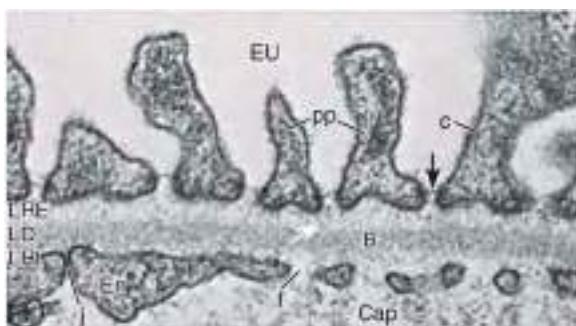


Fig. 535.3 Imagen de microscopía electrónica de la pared capilar glomerular normal (Cap), donde se observa el endotelio (En) con sus fenestraciones (f), la membrana basal glomerular (B) con su capa central densa, la lámina densa (LD) y las láminas contiguas rara interna (LRI) y externa (LRE) (flecha blanca), así como los procesos podocitarios de las células epiteliales (pp) con su gruesa cubierta celular (c). El filtrado glomerular atraviesa las fenestraciones endoteliales, cruza la membrana basal y pasa a través de las hendiduras de filtración (flecha negra) existentes entre los procesos podocitarios de las células epiteliales hasta alcanzar el espacio urinario (EU) ($\times 60.000$). J representa la unión entre dos células endoteliales. (De Farquhar MG, Kanwar YS: Functional organization of the glomerulus: state of the science in 1979. En Cummings NB, Michael AF, Wilson CB, editors: Immune mechanisms in renal disease, New York, 1982, Plenum.)

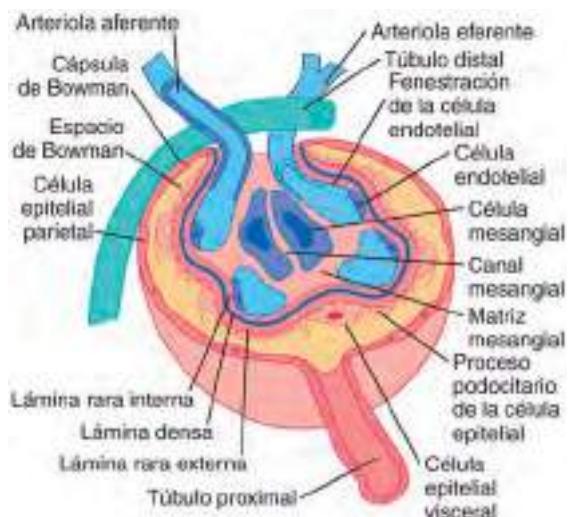


Fig. 535.4 Esquema del glomérulo y de las estructuras adyacentes.

soporte de los capilares glomerulares y probablemente desempeñe algún papel en la regulación del flujo sanguíneo glomerular, así como en la filtración y eliminación de macromoléculas (como inmunocomplejos) del glomérulo. La cápsula de Bowman, que rodea el glomérulo, está formada por una membrana basal, que se continúa con las membranas basales de los capilares glomerulares y de los túbulos proximales, y por las células epiteliales parietales, contiguas al epitelio visceral (fig. 535.4).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

535.2 Filtrado glomerular

Edward J. Nehus

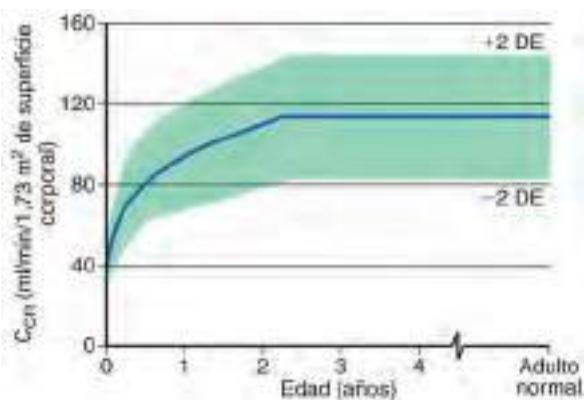


Fig. 535.5 Modificaciones del valor normal de la tasa de filtración glomerular, medida a partir del aclaramiento de creatinina (C_{Cr}) y estandarizado en $ml/min/1,73\text{ m}^2$ de superficie corporal. La línea continua indica el valor medio y el área sombreada representa dos desviaciones estándar (DE). (De McCrory W: Developmental nephrology. Cambridge, MA, 1972, Harvard University Press.)

mientras que las moléculas de mayor tamaño quedan retenidas en la circulación (como la albúmina o las globulinas). Este ultrafiltrado se acumula en el espacio de Bowman y se introduce en los túbulos, donde verá modificada su composición por medio de una secreción y absorción estrictamente regulada de líquidos y solutos por múltiples segmentos tubulares de la nefrona y del sistema ductal, hasta que abandona el riñón, a través del uréter, en forma de orina.

El filtrado glomerular es el resultado neto de una serie de fuerzas de signo contrario aplicadas a lo largo de la pared capilar. La fuerza que favorece la ultrafiltración (la presión hidrostática del capilar glomerular) depende de la presión arterial sistémica y puede ser modificada por el tono de las arterias aferentes y eferentes. La principal fuerza que se opone a la ultrafiltración es la presión oncótica del capilar glomerular, producida por el gradiente entre la elevada concentración de proteínas plasmáticas en el capilar y la casi ausencia de proteínas del ultrafiltrado presente en el espacio de Bowman. La filtración puede modificarse por la velocidad del flujo plasmático glomerular, por la presión hidrostática en el interior del espacio de Bowman y/o por la permeabilidad de la pared del capilar glomerular.

Aunque el filtrado glomerular comienza aproximadamente en la sexta semana de vida fetal, la función renal no es necesaria para la homeostasis intrauterina normal, ya que la placenta actúa como el principal órgano excretor fetal. Tras el nacimiento, el filtrado glomerular (FG) aumenta hasta que el crecimiento renal se detiene (hacia los 18-20 años en la mayoría de las personas). Para comparar el FG en los niños y los adultos, el FG se ha estandarizado respecto a la superficie corporal ($1,73\text{ m}^2$) de un adulto «ideal» de 70 kg. Incluso tras la corrección respecto a la superficie corporal, el FG de un niño no se approxima a los valores del adulto hasta el tercer año de vida (fig. 535.5). El FG puede calcularse de manera aproximada mediante la medición de los niveles séricos de creatinina (v. fig. 502.6). La creatinina procede del metabolismo muscular. Su producción es relativamente constante y su excreción se realiza sobre todo a través del filtrado glomerular, aunque la secreción tubular puede cobrar importancia como vía de eliminación en caso de insuficiencia renal. Al contrario de lo que ocurre con la concentración de nitrógeno ureico sanguíneo, que se ve influida por el estado de hidratación y por el balance del nitrógeno, el nivel de creatinina sérica depende principalmente de la masa muscular y de la función glomerular. El nivel sérico de creatinina solo es útil para calcular el FG en condiciones de equilibrio. Un paciente con función renal disminuida puede presentar un nivel de creatinina normal al poco tiempo de instaurarse una lesión renal aguda. En este contexto clínico, el nivel sérico de creatinina puede tardar días en alcanzar su estabilización. Además, la función renal puede disminuir hasta un 50% antes de que se produzca un aumento significativo en los niveles séricos de creatinina.

La medición exacta del FG se puede realizar cuantificando el aclaramiento de una sustancia que se filtre libremente a través de la pared capilar y que no sea reabsorbida ni segregada por los túbulos. El aclaramiento (C_s) de dicha sustancia corresponde al volumen de plasma que, una vez completamente «aclarado» de la sustancia que contenía, contendría una cantidad de dicha

sustancia igual a la excretada en la orina durante un periodo concreto de tiempo. El aclaramiento se representa por la fórmula siguiente:

$$C_s (\text{ml/min}) = U_s (\text{mg/ml}) \times V (\text{ml/min}) / P_s (\text{mg/ml})$$

donde C_s es el aclaramiento de la sustancia s , U_s refleja la concentración de la sustancia s en la orina, V representa la velocidad de flujo urinario y P_s indica la concentración plasmática de la sustancia s . Para corregir el aclaramiento en relación con la superficie corporal se emplea la fórmula siguiente:

$$\begin{aligned} &\text{Aclaramiento corregido (ml/min/1,73 m}^2\text{)} \\ &= C_s (\text{ml/min}) \times \frac{1,73}{\text{Superficie corporal (m}^2\text{)}} \end{aligned}$$

El FG se puede cuantificar de forma óptima mediante el aclaramiento de inulina, un polímero de fructosa que posee un peso molecular aproximado de 5,7 kDa. Debido a que el procedimiento de medición del aclaramiento de inulina es engoroso, se utilizan a menudo radioisótopos para medir el FG en la práctica clínica. El FG puede determinarse con precisión mediante una única inyección intravenosa de un radioisótopo, más frecuentemente $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, seguida de una monitorización de las muestras de suero en tiempos predeterminados.

Debido a que la verdadera medición del FG es costosa y requiere mucho tiempo, el FG se suele calcular de manera estimada (FGe) a partir del aclaramiento de creatinina endógena. Las fórmulas que calculan de forma precisa el aclaramiento de creatinina en el ámbito clínico han sido herramientas muy útiles en el cuidado del paciente. La fórmula de Schwartz es la fórmula pediátrica más utilizada y está basada en la creatinina sérica (CrS), la talla del paciente y una constante empírica:

$$\text{FGe} = 0,413 \times \text{altura (cm)} / \text{CrS (mg/dl)}$$

La precisión de las ecuaciones para la estimación del FG puede mejorarse aún más usando un marcador endógeno, la cistatina C, además de la creatinina sérica. La cistatina C es un inhibidor de las proteasas de 13,6 kDa producido por las células nucleadas y que se filtra libremente por el riñón. Sigue ganando popularidad como instrumento clínico para proporcionar una alternativa a las fórmulas basadas en la creatinina, ya que posee diversas ventajas para el cálculo del FG. A diferencia de la creatinina, la cistatina C no es secretada por los túbulos renales en ninguna situación. Además, se ve menos afectada por el sexo, la edad y la masa muscular que la creatinina sérica.

La ausencia de proteínas plasmáticas de peso molecular superior a la albúmina en el filtrado glomerular confirma la eficacia de la pared capilar glomerular como barrera de filtración. La célula endotelial, la membrana basal y la célula epitelial de la pared capilar glomerular presentan propiedades de selección por tamaño filtrando las moléculas plasmáticas con diferente peso molecular. La carga molecular también determina la permeabilidad glomerular, de forma que las proteínas plasmáticas con carga negativa son repelidas por las zonas de carga negativa de la pared capilar glomerular. Por tanto, el glomérulo renal es capaz de permitir el filtrado libre de agua y otros solutos, conservando al mismo tiempo las proteínas plasmáticas de vital importancia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

535.3 Enfermedades glomerulares

Edward J. Nehus

PATOGENIA

La lesión glomerular puede deberse a alteraciones genéticas, inmunológicas, de la perfusión, o a trastornos de la coagulación. Las enfermedades genéticas del glomérulo se deben a mutaciones en los exones de ADN que codifican proteínas que se localizan en el interior del glomérulo, en el intersticio o en el epitelio tubular; a mutaciones en los genes reguladores que controlan la transcripción del ADN; a anomalías en las modificaciones postranscripción de las copias de ARN, o a anomalías en las modificaciones postraducción de las proteínas. La lesión inmunológica del glomérulo da lugar a las **glomerulonefritis**, un término genérico que engloba distintas enfermedades, y, a su vez, un término histopatológico que hace referencia a la inflamación de los capilares glomerulares. Entre las pruebas de que las glomerulonefritis son secundarias a lesiones inmunológicas están las similitudes morfológicas e inmunopatológicas con modelos de glomerulonefritis experimentales de origen inmunológico; la demostración de reactantes inmunitarios (inmunoglobulinas y sistema de complemento) en los glomérulos; las alteraciones en el complemento sérico, y el hallazgo de autoanticuerpos (anti-MBG) en algunas de estas enfermedades (fig. 535.6). Parecen existir dos mecanismos principales de lesión inmunológica:

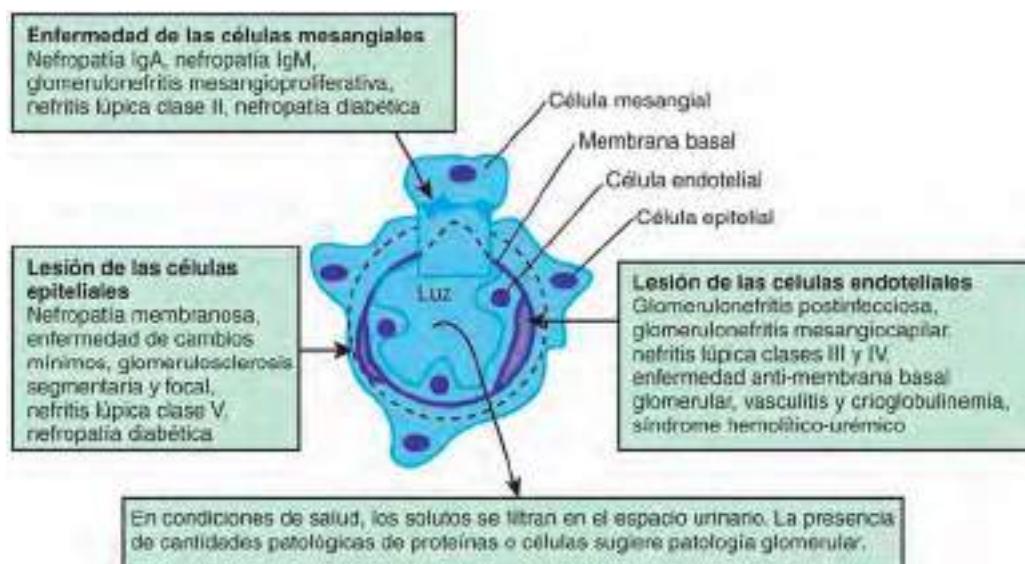


Fig. 535.6 Localización celular de la lesión durante la glomerulonefritis. Las células mesangiales quedan directamente expuestas a la circulación. Los depósitos de inmunocomplejos en estas células se observan con frecuencia en trastornos como la nefropatía por inmunoglobulina A (IgA). Se produce proliferación y expansión de las células, lo que provoca hematuria, proteinuria e insuficiencia renal. Las células epiteliales, junto con la membrana basal, permiten la filtración de los solutos del plasma, pero retrasan el paso de las células y de las proteínas plasmáticas. La enfermedad relacionada con estas células suele caracterizarse por la presencia de depósitos subepiteliales y aplandamiento de los procesos podocitarios, lo que compromete la membrana basal y provoca alteración de la barrera de filtración y proteinuria. La enfermedad de las células endoteliales puede deberse a depósito de inmunocomplejos (tal como se produce en la glomerulonefritis mesangiocapilar), unión de anticuerpos a la membrana basal (enfermedad de Goodpasture) o traumatismo y activación de la coagulación (síndrome hemolítico-urémico). La proliferación y la necrosis de células endoteliales se acompaña de acumulación de leucocitos y puede producirse rotura de la membrana basal, formación de semilunas y alteración de la arquitectura glomerular. Acaba en enfermedad nefrítica o rápidamente progresiva. (De Chadban SJ, Atkins RC: Glomerulonephritis, Lancet 365:1797-1806, 2005.)

depósito glomerular de inmunocomplejos circulantes antígeno-anticuerpo e interacción de anticuerpos con antígenos locales *in situ*. En el último caso, el antígeno puede ser un componente normal del glomérulo (la región no colágena [NC-1] del colágeno tipo IV, un supuesto antígeno involucrado en la nefritis anti-MBG del ser humano) o un antígeno que se haya depositado en el glomérulo.

En las **enfermedades mediadas por inmunocomplejos** se produce un anticuerpo contra un antígeno circulante con el cual se combina y que, por lo general, no está relacionado con el riñón (v. fig. 535.6). Los inmunocomplejos se acumulan en las MBG, activan el sistema del complemento y provocan la lesión de tipo inmunológico. La enfermedad del suero aguda de los conejos es un modelo de glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos y se produce tras una única inyección intravenosa de albúmina de origen bovino. Al cabo de una semana de la inyección, el conejo produce anticuerpos contra la albúmina bovina y el antígeno permanece en la sangre en una concentración elevada. Los inmunocomplejos antígeno-anticuerpo de la circulación, se acumulan en el glomérulo e inducen glomerulonefritis y vasculitis agudas. Los mecanismos involucrados en el depósito glomerular de los complejos no se conocen con exactitud, pero se relacionan con ciertas características de los complejos (concentración, carga iónica, tamaño) y/o del glomérulo (atrapamiento mesangial, pared capilar con carga negativa), con fuerzas hidrodinámicas y con la influencia de diversos mediadores (angiotensina II, prostaglandinas).

El depósito de inmunocomplejos en los glomérulos de conejos produce una glomerulonefritis aguda proliferativa. Mediante microscopía de inmunofluorescencia se demuestran depósitos granulares (**en giba**) que contienen inmunoglobulina y complemento en la pared capilar glomerular. Los estudios con microscopía electrónica muestran que estos depósitos se sitúan en el lado epitelial de la MBG y en el mesangio. Durante los días siguientes, a medida que aumenta la cantidad de anticuerpo que alcanza la circulación, el antígeno llega a eliminarse de esta y la glomerulonefritis remite.

Un ejemplo de interacción antígeno-anticuerpo *in situ* es la **enfermedad por anticuerpos anti-MBG**, en la que el anticuerpo reacciona con uno o más antígenos de la MBG. Los estudios inmunopatológicos muestran un depósito lineal de inmunoglobulina y complemento a lo largo de la MBG, como en el síndrome de Goodpasture (v. cap. 538.4) y en ciertos tipos de glomerulonefritis rápidamente progresiva (v. cap. 537.7).

La reacción inflamatoria secundaria a la lesión inmunológica se debe a la activación de uno o más sistemas de mediadores. El más importante de estos sistemas es el del complemento, que posee dos vías de activación: la vía clásica, que es activada por inmunocomplejos antígeno-anticuerpo, y la vía alternativa o de la properdina, que es activada por polisacáridos y endotoxinas. Ambas vías confluyen a nivel de C3 y a partir de ahí siguen la misma secuencia, cuyo resultado final es la lisis de las membranas celulares (v. cap. 159). Los principales productos perjudiciales resultantes de la activación del sistema de complemento se generan tras la activación de C3 y son la anafilotoxina (que estimula proteínas contráctiles de las paredes vasculares e incrementa la permeabilidad vascular) y factores quimiotácticos (C5a), que reclutan neutrófilos y quizás también macrófagos hasta el lugar de activación del complemento, provocando la consiguiente lesión de las células y de las membranas basales vasculares.

El sistema de coagulación se puede activar de forma *directa*, tras una lesión de la célula endotelial que deje expuesta la capa subendotelial trombogénica (y se inicia de este modo la cascada de la coagulación), o de forma *indirecta*, tras la activación del complemento. Por consiguiente, la fibrina se deposita en forma de semilunas en el interior de los capilares glomerulares o en el interior del espacio de Bowman. La activación de la cascada de la coagulación puede activar a su vez el sistema de la cinina, lo que también origina factores quimiotácticos y de tipo anafilotoxina adicionales.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El glomérulo se puede lesionar a través de diversos mecanismos, pero las respuestas histopatológicas son limitadas; diferentes enfermedades pueden producir cambios microscópicos similares.

La proliferación de células glomerulares se encuentra en casi todos los tipos de glomerulonefritis y puede ser generalizada, con afectación de todos los glomérulos, o focal, que afecta solo a algunos glomérulos y respeta al resto. A su vez, en un único glomérulo, la proliferación puede ser difusa, con afectación de todas las partes del glomérulo, o segmentaria, que afecta solo a una o más áreas y respeta a las otras. La proliferación afecta por lo general a las células endoteliales y a las mesangiales y con frecuencia se asocia a un aumento de la matriz mesangial (v. fig. 535.6). La proliferación mesangial puede deberse al depósito de inmunocomplejos en el mesangio. El incremento resultante del número y del tamaño de las células, y de la producción de matriz mesangial puede aumentar el tamaño glomerular, lo que provoca una estenosis de la luz de los capilares glomerulares que conduce a la insuficiencia renal.

La **formación de semilunas** en el espacio (cápsula) de Bowman se debe a la proliferación de las células epiteliales parietales y a menudo se asocia a signos clínicos de disfunción renal. Las semilunas se observan en varios tipos de glomerulonefritis (denominadas **rápidamente progresivas o semilunares** v. cap. 537.7) y son una respuesta característica al depósito de fibrina en el espacio de Bowman. Las semilunas recién formadas contienen fibrina, células epiteliales proliferantes del espacio de Bowman, material similar a la membrana basal producido por estas células y macrófagos, que pueden desempeñar un papel en la génesis de la lesión glomerular. Durante los días o las semanas posteriores, el tejido conectivo invade la semiluna y se convierte en una semiluna fibroepitelial. Este proceso conduce, por lo general, a la anulación funcional del glomérulo y al desarrollo clínico de insuficiencia renal crónica. La formación de semilunas suele asociarse a la muerte de las células glomerulares. El glomérulo necrótico presenta una tinción eosinofílica característica y suele contener restos nucleares. La formación de semilunas suele asociarse a la proliferación generalizada de las células mesangiales y al depósito de inmunocomplejos o de anticuerpos anti-MBG en la pared capilar glomerular.

Ciertos tipos de glomerulonefritis aguda presentan exudación glomerular de células sanguíneas, como neutrófilos, eosinófilos, basófilos y células mononucleares. El aspecto engrosado de la MBG puede deberse a un incremento verdadero del grosor de la membrana (como ocurre en la glomerulopatía membranosa, v. cap. 537.5), al depósito masivo de inmunocomplejos con propiedades tincionales parecidas a las de la propia membrana (como se observa en el lupus eritematoso sistémico, v. cap. 538.2) o a la interposición de células y matriz mesangiales en el espacio subendotelial existente entre las células endoteliales y la MBG. En este último caso, la membrana basal presenta un aspecto hendido, como el que se observa en la glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I (v. cap. 537.6) y en otras enfermedades.

El término **esclerosis** indica la presencia de tejido cicatricial en el interior del glomérulo. Ocasionalmente, los anatomopatólogos emplean dicho término para referirse al incremento de la matriz mesangial.

La **fibrosis tubulointersticial** se encuentra presente en todos los pacientes afectos de glomerulonefritis que desarrollan una insuficiencia renal progresiva. Dicha fibrosis se inicia tras lesiones de los glomérulos, que, si son graves, pueden afectar de forma secundaria a los túbulos o bien lesionarlos directamente. Las lesiones de los túbulos renales originan infiltrados de células mononucleares, que a su vez liberan factores solubles con propiedades promotoras de la fibrosis. Las proteínas de la matriz del intersticio empiezan a acumularse, lo que conduce a la destrucción de los túbulos renales y de los capilares peritubulares.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 2

Situaciones asociadas con hematuria

Capítulo 536

Evaluación clínica del niño con hematuria

Francisco X. Flores

La hematuria, definida como la presencia persistente de más de 5 hematíes por campo de gran aumento (CGA) en orina centrifugada, se produce en un 4-6% de las muestras de orina de niños en edad escolar. Los estudios cuantitativos han demostrado que los niños sanos pueden excretar más de 500.000 hematíes cada 12 horas y que esta cifra aumenta en caso de fiebre, ejercicio, o ambos. En la práctica clínica, esta estimación puede realizarse de forma cualitativa utilizando tiras reactivas de orina que emplean una reacción química de peroxidasa muy sensible entre la hemoglobina (o mioglobina) y un indicador químico colorimétrico que impregna la tira. Existen tiras indicadoras (Chemstrip; Boehringer Mannheim) muy sensibles y capaces de detectar 3-5 hematíes/CGA de orina no centrifugada. La presencia de 10-50 hematíes/μl puede sugerir una patología subyacente, pero una hematuria se considera significativa si hay >50 hematíes/CGA. Se pueden obtener resultados falsos negativos en caso de contaminación con formalina (sustancia empleada como conservante de la orina) o ante concentraciones elevadas de ácido ascórbico (p. ej., en pacientes con una ingesta de vitamina C >2.000 mg/día). Por el contrario, se pueden obtener resultados falsos positivos en niños con una orina alcalina (pH >8) o, más frecuentemente, tras la contaminación con compuestos oxidantes, como peróxido de hidrógeno, empleados para la desinfección del perineo antes de obtener la muestra de orina. El estudio microscópico de 10-15 ml de orina reciente y centrifugada es imprescindible para confirmar la presencia de hematíes sugerida por una cifra >10 hematíes/CGA, o una lectura 1+ en la tira reactiva positiva.

Una orina de color rojizo, pero sin presencia de hematíes, puede observarse en diversas situaciones (tabla 536.1). La orina hemopositiva clínicamente significativa sin hematíes se debe a la presencia de hemoglobina

o de mioglobina. La hemoglobinuria sin hematuria se puede observar en casos de hemólisis aguda o crónica. La mioglobinuria sin hematuria se produce como consecuencia de rabdomiolisis secundaria a lesión del músculo esquelético y suele asociarse a un incremento de la creatina cinasa plasmática cinco veces superior a su valor normal. La orina hemonegativa clínicamente inocua puede presentar un color rojizo, de color cola o burdeos, y se debe a la toma de diversos fármacos, alimentos (zarzamora, remolacha) o de colorantes alimentarios y caramelos; mientras que una orina de color marrón oscuro (o negra) puede ser producida por varios metabolitos urinarios.

Ante un niño con hematuria, la evaluación deberá incluir una anamnesis meticulosa, una exploración física completa y un análisis microscópico de orina. La información obtenida será de ayuda para localizar el nivel de la hematuria (vías urinarias altas o bajas), así como para establecer la urgencia del caso basándose en los síntomas acompañantes. Se debe prestar una atención especial a los antecedentes familiares, a la identificación de anomalías anatómicas y síndromes malformativos, a la presencia de hematuria macroscópica y a las manifestaciones de hipertensión, edema o insuficiencia cardiaca.

Las causas de hematuria se encuentran enumeradas en la tabla 536.2. La hematuria que depende de las vías urinarias superiores se origina en el interior de la nefrona (glomérulo, túbulos contorneados o colectores e intersticio), y la que depende de las vías urinarias inferiores tiene su origen en el sistema pielocalcial, en el uréter, en la vejiga o en la uretra. La hematuria originada en el interior del glomérulo se asocia con frecuencia a una orina de color marrón, cola o té, o burdeos, a una proteinuria medida mediante tiras reactivas >100 mg/dl, a cilindros de hematíes en el análisis microscópico de la orina y a hematíes deformados en orina (sobre todo acantocitos). La hematuria originada en el interior de los túbulos contorneados o de los túbulos colectores puede asociarse a la presencia de leucocitos o de cilindros de células del epitelio tubular renal. Por el contrario, la hematuria cuyo origen se encuentra en las vías urinarias inferiores puede asociarse a hematuria macroscópica de color rojo brillante o rosada, a hematuria terminal (hematuria macroscópica que ocurre en el tramo final de la micción), a coágulos sanguíneos, a una morfología normal de los hematíes en orina observados mediante microscopía y a una leve proteinuria medida mediante tiras reactivas (<100 mg/dl).

Los pacientes que presentan hematuria pueden mostrar síntomas indicativos de ciertas enfermedades. El hallazgo de una orina del color del té o de la cola, de edema facial o corporal, de hipertensión y de oliguria son síntomas clásicos de una **glomerulonefritis**. Entre las enfermedades que suelen manifestarse como glomerulonefritis se incluyen la glomerulonefritis postinfecciosa, la nefropatía por inmunoglobulina A (IgA), la glomerulonefritis membranoproliferativa, la nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), la nefritis del lupus eritematoso sistémico (LES), la granulomatosis con poliangitis (anteriormente denominada granulomatosis de Wegener), la poliarteritis nodosa microscópica, el síndrome de Goodpasture y el síndrome hemolítico-urémico. El antecedente de una infección reciente de la piel, del aparato gastrointestinal o de las vías respiratorias superiores apunta hacia una glomerulonefritis postinfecciosa, un síndrome hemolítico-urémico o una nefritis de la PHS. La aparición de una erupción cutánea junto a molestias articulares debe hacernos sospechar una nefritis de la PHS o una nefritis del LES.

La hematuria asociada a glomerulonefritis es típicamente indolora, aunque puede asociarse a dolor en el flanco cuando es aguda o inusualmente grave. La presencia de polaquiuria, disuria y fiebre inexplicada sugiere una infección de vías urinarias, mientras que un cólico renal es indicativo de nefrolitiasis. Una masa en la fossa renal puede apuntar hacia la presencia de hidronefrosis, de quistes renales, de trombosis de la vena renal o de un tumor. La hematuria que se asocia a cefalea, cambios en el estado mental, alteraciones visuales (diplopía), epistaxis o insuficiencia cardiaca es indicativa de hipertensión arterial grave. Los pacientes que se presentan con hematuria y antecedentes de traumatismo requieren una exploración inmediata (v. cap. 82). Siempre se debe descartar un síndrome de malos tratos infantiles en caso de presentarse con hematuria y equimosis perineales sin causa clara.

En la evaluación inicial del niño con hematuria es esencial realizar una historia familiar meticulosa debido a las múltiples causas genéticas de enfermedades renales. Entre las enfermedades glomerulares hereditarias se incluyen la nefritis hereditaria (síndrome de Alport aislado o con leiomomatosis o macrotrombocitopenia), la enfermedad de la membrana basal glomerular adelgazada, la nefritis del LES, la angiopatía hereditaria con nefropatía, aneurismas y calambres musculares (AHNAC) y la nefropatía por IgA (enfermedad de Berger). Otras enfermedades renales que cursan con hematuria y que también poseen un componente hereditario son la enfermedad poliquística renal (EPR) (autosómica recesiva [EPRAR] y autosómica dominante [EPRAD]), la urolitiasis, el síndrome hemolítico-urémico atípico y la enfermedad/rasgo de células falciformes.

Tabla 536.1 Otras causas de orina de color rojo

HEMOPOSITIVA	Colorantes (vegetales/frutas)
Hemoglobina	Colorante alimentario
Mioglobina	Moras
HEMONEGATIVA	Arándanos
Fármacos	Pimentón
Adriamicina	Remolacha
Cloroquina	Ruibarbo
Deferoxamina	
Fenazopiridina	
Fenitoína	
Fenoltaleína	
Fenotiazinas	
Hidroxicobalamina	Metabolitos
Ibuprofeno	Ácido homogentísico
Levodopa	Melanina
Metronidazol	Metahemoglobina
Nitrofurantoína	Porfirinas
Quinina	Tirosinosis
Rifampicina	Uratos
Salicilatos	
Sorbitol férlico	
Sulfasalazina	

La exploración física también puede indicar las posibles causas de hematuria. La presencia de hipertensión arterial, de edema corporal o de signos de insuficiencia cardíaca apunta hacia una glomerulonefritis aguda. Existen diversos síndromes malformativos que presentan enfermedad renal, como el síndrome VATER (anomalías de los cuerpos vertebrales, atresia anal, fistula traqueoesofágica y displasia renal). Las masas abdominales pueden deberse a distensión de la vejiga urinaria en las válvulas uretrales posteriores, a hidronefrosis en la obstrucción de la unión ureteropélvica, a EPR o a la existencia de un tumor de Wilms. La hematuria que se observa en pacientes con alteraciones neurológicas o cutáneas puede deberse a una serie de trastornos renales sindrómicos, como la esclerosis tuberosa, el síndrome de Von Hippel-Lindau o el síndrome de Zellweger (síndrome cerebrohepatorenal). Las alteraciones anatómicas de los genitales externos pueden asociarse a hematuria y/o enfermedad renal.

Los niños con hematuria macroscópica presentan el reto adicional que supone la ansiedad de los padres. La causa más frecuente de hematuria

macroscópica es la infección bacteriana o viral del tracto urinario. La **uretrorragia**, que hace referencia a la hemorragia uretral en ausencia de orina, está asociada a disuria y manchas hemáticas en la ropa interior después de la micción. La uretrorragia, que es frecuente en varones antes de la pubertad en episodios separados por varios meses entre sí, tiene un curso benigno y autolimitado. Menos del 10% de los pacientes presenta signos de glomerulonefritis. Los episodios recurrentes de hematuria macroscópica deben hacernos sospechar la existencia de nefropatía por IgA, síndrome de Alport o enfermedad de la membrana basal glomerular adelgazada. La disuria y el dolor abdominal o lumbar son síntomas de hipercalciuria idiopática o de urolitiasis. En la tabla 536.3 se recogen las causas habituales de hematuria macroscópica. En la figura 536.1 se expone de manera esquemática el algoritmo de pruebas complementarias y exploraciones radiológicas que se debe seguir ante un paciente con hematuria glomerular o extraglomerular. Los pacientes asintomáticos en los que el único hallazgo sea microhematuria no

Tabla 536.2 Causas de hematuria en niños

ENFERMEDAD DE VÍAS URINARIAS ALTAS

Enfermedad renal aislada

- Nefropatía por IgA (enfermedad de Berger)
- Síndrome de Alport (nefritis hereditaria)
- Nefropatía de la membrana basal glomerular adelgazada
- GN postinfecciosa (GN postestreptocócica)*
- Nefropatía membranosa
- GN* membranoproliferativa
- GN rápidamente progresiva
- Glomerulosclerosis segmentaria y focal
- Enfermedad anti-membrana basal glomerular
- Angiopatía hereditaria con nefropatía, aneurismas y calambres musculares (AHNAC)

Enfermedades sistémicas

- Nefritis del lupus eritematoso sistémico*
- Nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein
- Granulomatosis con poliangitis (antiguamente granulomatosis de Wegener)
- Poliarteritis nodosa
- Síndrome de Goodpasture
- Síndrome hemolítico-urémico
- Glomerulopatía de células falciformes
- Nefropatía del VIH

Enfermedad tubulointersticial

- Pielonefritis
- Nefritis intersticial
- Necrosis papilar
- Necrosis tubular aguda

Trastornos vasculares

- Trombosis arterial/venosa
- Malformaciones (aneurismas, hemangiomas)
- Síndrome del cascanueces
- Hemoglobinoptía (enfermedad/rasgo de células falciformes)
- Cristaluria

Alteración anatómica

- Hidronefrosis
- Enfermedad renal quística
- Enfermedad renal poliquística
- Displasia multiquística
- Tumor (tumor de Wilms, rabdomiosarcoma, angiomiolipoma, carcinoma medular)
- Traumatismo

ENFERMEDAD DE VÍAS URINARIAS BAJAS

- Inflamación (infecciosa y no infecciosa)

Cistitis

Uretritis

Urolitiasis

Traumatismo

Coagulopatía

Ejercicio intenso

Tumor de la vejiga

Simulación y simulación por poderes[†]

*Indica glomerulonefritis que cursan con hipocomplementemia.

[†]Antes llamados síndrome de Münchhausen y síndrome de Münchhausen por poderes.

GN, glomerulonefritis.

Tabla 536.3 Causas frecuentes de hematuria macroscópica

Infección del tracto urinario
Estenosis del meato urinario
Irritación perineal
Traumatismo
Urolitiasis
Hipercaleciuria
Obstrucción
Coagulopatía
Tumor
Enfermedad glomerular
Glomerulonefritis postinfecciosa
Nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein
Nefropatía por IgA
Síndrome de Alport (nefritis hereditaria)
Enfermedad de la membrana basal glomerular adelgazada
Nefritis del lupus eritematoso sistémico

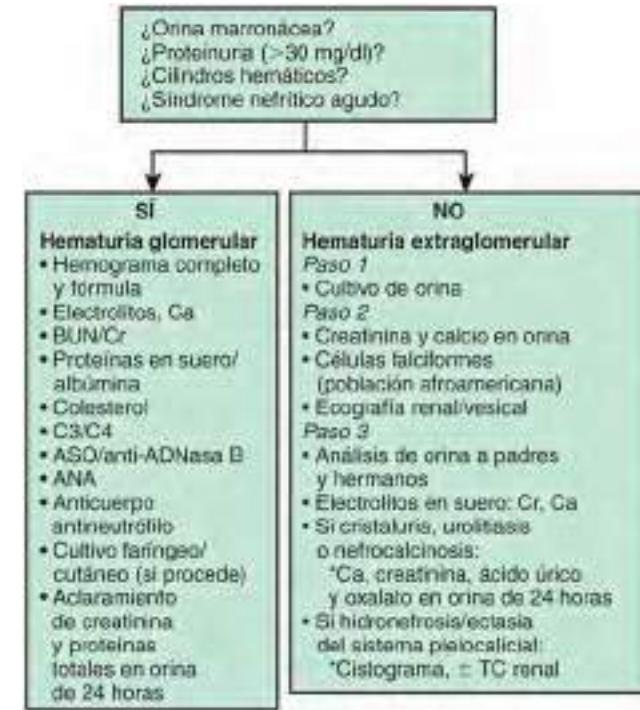


Fig. 536.1 Algoritmo diagnóstico de actuación general para la evaluación analítica y radiológica del paciente con hematuria glomerular o extraglomerular. ANA, anticuerpos antinucleares; ASO, antiestreptolisina O; BUN, nitrógeno ureico en sangre; C3/C4, complemento; Cr, creatinina; HC, hemograma completo.

necesitan someterse a pruebas diagnósticas exhaustivas, ya que la hematuria con frecuencia es transitoria y benigna.

Ante un niño con microhematuria aislada asintomática persistente observada en al menos tres análisis de orina durante un periodo mínimo de 2 semanas se plantea la disyuntiva de hasta qué punto se deberían realizar más pruebas diagnósticas. Este cuadro no suele deberse a una enfermedad grave del tracto urinario. Es recomendable que en la exploración inicial de estos niños se practique un urocultivo, seguido, en caso de ser negativo, de una determinación para hipercalciuria con un índice calcio/creatinina en orina. En los pacientes afroamericanos, se debería descartar la anemia falciforme. En el caso de que estos estudios fueran normales, está indicado realizar un análisis de orina a todos los parientes de primer grado. Para descartar lesiones estructurales, como tumores, enfermedad quística, hidronefrosis o urolitiasis, se debería realizar un estudio ecográfico renal y vesical. El estudio ecográfico del tracto urinario es sumamente revelador en pacientes que presenten hematuria macroscópica, dolor abdominal, dolor en fossa lumbar o que hayan sufrido un traumatismo. Si estos estudios iniciales son negativos, se recomienda la medición de la concentración de creatinina y de electrolitos en suero.

El hallazgo de ciertas alteraciones hematológicas acota el diagnóstico diferencial. La presencia de anemia puede deberse a dilución intravascular secundaria a la hipervolemia asociada a la lesión renal; disminución de la producción de hematies en caso de lesión renal; hemólisis en el contexto de un síndrome hemolítico-urémico o de un LES, y pérdida sanguínea secundaria a hemorragia pulmonar, como en el síndrome de Goodpasture, o a melenas, como en la púrpura de Henoch-Schönlein o en el síndrome hemolítico-urémico. El estudio de un frotis de sangre periférica puede poner en evidencia un proceso microangiopático como el observado en el síndrome hemolítico-urémico. La presencia de autoanticuerpos en el LES puede dar origen a una prueba de Coombs positiva, anticuerpos antinucleares, leucopenia y patología multisistémica. También se puede encontrar trombocitopenia, que puede deberse a una disminución de la producción de plaquetas (neoplasias malignas) o a un aumento de su consumo (LES, púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome hemolítico-urémico, trombosis de vena renal o fibrosis hepática congénita con hipertensión portal secundaria a enfermedad renal poliquística autosómica recesiva). Aunque la morfología de los hematies en orina suele ser normal en caso de que el sangrado se origine en el tracto urinario inferior y dismórfica en caso de sangrado de origen glomerular, no es del todo fiable establecer una correlación entre la morfología celular y el lugar de origen de la hematuria. La diátesis hemorrágica es una causa infrecuente de hematuria y las pruebas de coagulación no suelen solicitarse a menos que los antecedentes personales o familiares indiquen una propensión a sufrir hemorragias.

Un cistouretrograma solo es necesario en pacientes que presenten una infección del tracto urinario, fibrosis renal, un hidrouréter o ectasia pielocalicial. La cistoscopia es una exploración costosa e innecesaria en la mayoría de los pacientes pediátricos con hematuria y conlleva los riesgos asociados de la anestesia. Este procedimiento debería reservarse para evaluar la situación excepcional de un niño con masa vesical detectada en la ecografía, con alteraciones uretrales debidas a un traumatismo, con válvulas uretrales posteriores o con un tumor. El hallazgo cistoscópico de una hematuria macroscópica unilateral es infrecuente, pero puede indicar una malformación vascular u otra malformación anatómica.

En los niños con hematuria aislada asintomática persistente y una evaluación normal debe determinarse la presión arterial y analizarse la orina cada tres meses hasta que la hematuria se resuelva. Se recomienda derivar a un nefrólogo pediátrico a los pacientes con hematuria microscópica persistente de más de un año de duración y a los pacientes con nefritis (glomerulonefritis y nefritis tubulointersticial), hipertensión, insuficiencia renal, urolitiasis o nefrocalcinosis, o antecedentes familiares de enfermedad renal como EPR o nefritis hereditaria. La biopsia renal está indicada en algunos niños con hematuria microscópica persistente y en la mayoría de los niños con hematuria macroscópica recidivante asociada a disminución de la función renal, proteinuria o hipertensión arterial.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 537

Enfermedades glomerulares aisladas asociadas con hematuria macroscópica recidivante

Francisco X. Flores

Alrededor de un 10% de los niños que padecen hematuria macroscópica tiene una forma aguda o crónica de glomerulonefritis (GN), que puede asociarse a una enfermedad sistémica. La hematuria macroscópica, caracterizada por una orina de color marrón o cola, puede ser indolora o bien asociarse a un dolor inespecífico en el abdomen o en la fossa lumbar. En la nefropatía por inmunoglobulina A (IgA) es frecuente que la presencia de hematuria macroscópica ocurra 1-2 días después del inicio de una infección vírica de las vías respiratorias superiores y, por lo general, la resolución ocurre en 5 días. Este periodo de tiempo relativamente corto contrasta con el periodo de latencia de 7-21 días que existe entre el inicio de una faringitis estreptocócica o impétigo cutáneo y el desarrollo de la glomerulonefritis aguda postinfecciosa. En estos casos, la hematuria macroscópica puede prolongarse durante 4-6 semanas. También se puede encontrar hematuria macroscópica en niños que padecen alteraciones de la membrana basal glomerular (MBG), como la nefritis hereditaria (síndrome de Alport [SA]) o la enfermedad de la MBG adelgazada. Estas enfermedades glomerulares también pueden manifestarse con hematuria microscópica y/o proteinuria sin hematuria macroscópica.

537.1 Nefropatía por inmunoglobulina A (nefropatía de Berger)

Francisco X. Flores

La nefropatía por IgA es la enfermedad glomerular crónica más frecuente en los niños. Se caracteriza por el predominio de inmunoglobulina A en los depósitos mesangiales del glomérulo en ausencia de enfermedades sistémicas. El diagnóstico requiere una biopsia renal que se lleva a cabo cuando las características clínicas justifican la confirmación o la caracterización de la gravedad histológica, lo que puede influir en las decisiones terapéuticas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

Se observa una proliferación mesangial focal y segmentaria junto a un incremento de la matriz mesangial en el glomérulo (fig. 537.1). La histología renal muestra proliferación mesangial que puede asociarse con formación de semilunas de células epiteliales y esclerosis. Por lo general, los depósitos de IgA en el mesangio se acompañan de complemento C3 (fig. 537.2).

La nefropatía por IgA es una enfermedad por depósito de inmunocomplejos que parece deberse a cantidades excesivas de IgA₁ escasamente galactosilada en el suero, lo que desencadena la producción de autoanticuerpos IgG e IgA. Las anomalías identificadas en el sistema de la inmunoglobulina A también se han observado en los pacientes con púrpura de Henoch-Schönlein y apoyan la hipótesis de que las dos enfermedades son parte del mismo espectro de enfermedad. El agrupamiento de casos de nefropatía por IgA en la misma familia indica la importancia que pudieran desempeñar los factores genéticos. El análisis de ligamiento genómico parece indicar que la nefropatía por IgA se relaciona con el gen 6q22-23 en numerosos familiares de pacientes con nefropatía por IgA. Estudios genómicos adicionales demuestran una alta predisposición a la nefropatía por IgA en el sudeste asiático. La menor prevalencia se da en África.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS

La nefropatía por IgA es más frecuente en los varones que en las mujeres. En la infancia, la presentación clínica de la nefropatía por IgA con frecuencia es benigna en comparación con la de los adultos, aunque existen casos excepcionales de formas rápidamente progresivas de la enfermedad. La

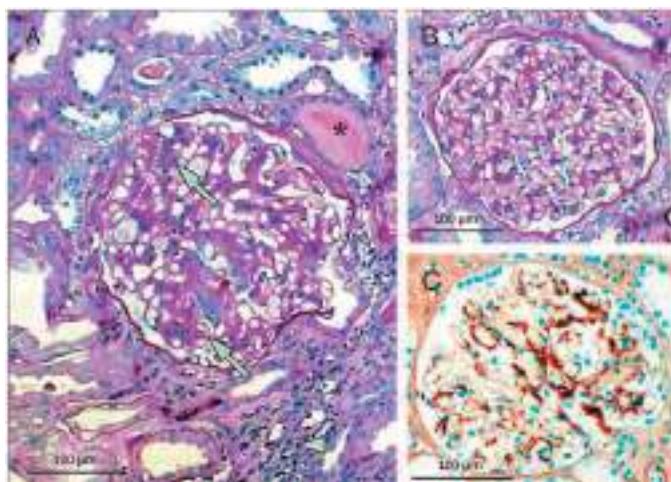


Fig. 537.1 Nefropatía por IgA. **A**, En la nefropatía por IgA, se producen áreas segmentarias (flechas) de hipercelularidad mesangial y expansión de la matriz, características de la glomerulonefritis mesangioproliferativa. Parte del penacho glomerular se adhiere a la cápsula de Bowman (óvalo punteado blanco) y constituye el punto de partida de una lesión secundaria de glomerulosclerosis focal segmentaria. También hay daño tubulointersticial con infiltrado de leucocitos, atrofia tubular y fibrosis (punta de flecha), y cilindros proteicos tubulares (asterisco). Tinción de PAS. **B**, Otros glomérulos en el mismo paciente presentan pocas anomalías patológicas en la microscopía óptica (tinción de PAS), pero los depósitos granulares de IgA mesangiales característicos (**C**) se pueden encontrar también en estos glomérulos. (De Floege J, Amann K: Primary glomerulonephritides, *Lancet* 387:2036-2046, 2016, Fig. 2.)



Fig. 537.2 Microscopia de inmunofluorescencia de la biopsia de una muestra de un niño que padecía episodios de hematuria macroscópica, y en la que se puede observar depósito mesangial de IgA ($\times 150$).

nefropatía por IgA es una causa infrecuente de insuficiencia renal terminal en la infancia. En Europa y en Estados Unidos, la mayor parte de los niños con nefropatía por IgA se presenta con hematuria macroscópica, mientras que en Japón es más frecuente la presentación en forma de hematuria microscópica y/o proteinuria. Otras formas de presentación incluyen un síndrome nefrítico agudo, un síndrome nefrótico o una combinación de ambos cuadros. La hematuria macroscópica se suele observar 1-2 días después del inicio de una infección de las vías respiratorias superiores o de una infección gastrointestinal, frente al período de latencia prolongado observado en las glomerulonefritis agudas postinfecciosas, y se puede asociar a dolor en la fossa lumbar. En pacientes con hematuria microscópica asintomática, la proteinuria suele ser $<1.000 \text{ mg/24 h}$. En pacientes con síndrome nefrítico o nefrótico es posible encontrar una hipertensión leve o moderada, pero no suele ser lo suficientemente grave como para originar una urgencia hipertensiva. Los niveles séricos de C3 en la nefropatía por IgA son normales, lo que resulta

útil para diferenciar esta entidad de la glomerulonefritis postinfecciosa. Los niveles séricos de IgA carecen de valor diagnóstico, ya que se encuentran elevados solo en un 15% de los pacientes pediátricos.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

Aunque la nefropatía por IgA no produce una lesión renal significativa en la mayoría de los niños, en un 20-30% de los pacientes adultos se puede observar una forma progresiva de la enfermedad a los 15-20 años de inicio de la nefropatía. Por tanto, como la mayoría de los niños con nefropatía por IgA no sufriría el deterioro progresivo de la función renal hasta alcanzar la edad adulta, es necesario mantener un cuidadoso seguimiento a largo plazo de estos pacientes. Los factores que al inicio o durante el seguimiento de la enfermedad indican un mal pronóstico son la presencia de hipertensión arterial persistente, disminución de la función renal y proteinuria intensa, creciente o prolongada. El pronóstico es aún peor si en el estudio anatomopatológico se encuentra proliferación mesangial difusa, semilunas glomerulares considerables, glomerulosclerosis y cambios tubulointersticiales difusos, como inflamación y fibrosis.

El tratamiento principal de la nefropatía por IgA consiste en un control adecuado de la presión arterial y de una proteinuria significativa. Los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y de antagonistas de los receptores de angiotensina II disminuyen la proteinuria y enlentecen la tasa de progresión de la enfermedad cuando se usan solos o de forma combinada. El aceite de pescado, rico en ácidos grasos omega-3 polinsaturados que tienen propiedades antiinflamatorias, disminuye la tasa de progresión de la enfermedad en los adultos. Cuando el antagonismo del sistema renina-angiotensina (SRA) no es eficaz y persiste una proteinuria significativa, se recomienda añadir tratamiento inmunesupresor con corticoides. Los corticoides disminuyen la proteinuria y mejoran la función renal en los pacientes con una filtración glomerular $>60 \text{ ml/min/m}^2$. Aún no está claro si los efectos de los glucocorticoides reducen la progresión de la insuficiencia renal terminal hasta el grado de contrarrestar sus efectos adversos significativos. Hasta la fecha no parece que la inmunesupresión adicional con ciclofosfamida o azatioprina haya sido eficaz, pero están en marcha varios ensayos clínicos aleatorizados. La amigdalectomía ha sido utilizada en el tratamiento para la nefropatía por IgA en muchos países como Japón. La realización de una amigdalectomía en ausencia de una amigdalitis significativa asociada a nefropatía por IgA no se recomienda en la actualidad hasta que se hayan realizado los estudios prospectivos controlados adecuados y se haya demostrado su eficacia. En un estudio piloto se ha demostrado que la budesonida oral de liberación modificada combinada con el bloqueo del SRA reduce la proteinuria. El trasplante renal puede realizarse con éxito en los pacientes con nefropatía por IgA. Aunque es frecuente que la enfermedad recide, la pérdida del injerto solo se observa en un 15-30% de los pacientes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

537.2 Síndrome de Alport

Francisco X. Flores

El síndrome de Alport (SA), o nefritis hereditaria, engloba a un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas, producidas por mutaciones en los genes que codifican la síntesis del colágeno tipo IV, un componente fundamental de las membranas basales. Estas alteraciones genéticas se asocian con una gran variabilidad en la presentación clínica, en la historia natural de la enfermedad y en las alteraciones histológicas encontradas.

GENÉTICA

En alrededor del 85% de los pacientes se observa un patrón ligado al cromosoma X, debido a una mutación del gen *COL4A5*, que codifica la cadena $\alpha 5$ del colágeno tipo IV. Los pacientes con un subtipo de SA ligado al cromosoma X y **leiomiomatosis** difusa presentan una mutación de los genes contiguos *COL4A5* y *COL4A6*, que codifican, respectivamente, las cadenas $\alpha 5$ y $\alpha 6$ del colágeno tipo IV. Las formas autosómicas recesivas de SA se dan en aproximadamente el 15% de los pacientes y son causadas por mutaciones de los genes *COL4A3* y *COL4A4* que se localizan en el cromosoma 2 y se encargan, respectivamente, de codificar la síntesis de las cadenas $\alpha 3$ y $\alpha 4$ del colágeno tipo IV. En un 5% de los casos se observa una forma de SA con un patrón de herencia autosómico dominante ligado a los genes *COL4A3-COL4A4*.

El **síndrome de Fechtner** (SA con macrotrombocitopenia) es un trastorno autosómico dominante debido a mutaciones en *MYH9*. La angiopatía hereditaria con nefropatía, aneurismas y calambres musculares (AHNAC) puede parecerse inicialmente al SA. La AHNAC se debe a mutaciones en el gen *COL4A1*.



Fig. 537.3 Microscopia electrónica de la biopsia renal de un niño con síndrome de Alport, donde se observa engrosamiento, adelgazamiento, desdoblamiento y formación de capas de la membrana basal glomerular ($\times 1.650$). (De Yum M, Bergstein JM: Basement membrane nephropathy, Hum pathol 14:996-1003, 1983.)

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La biopsia renal realizada durante la primera década de la vida muestra pocas alteraciones con microscopía óptica. Después, los glomérulos pueden sufrir proliferación mesangial y engrosamiento de las paredes capilares, y evolucionar a esclerosis glomerular progresiva. A medida que avanza la enfermedad, se observa atrofia del sistema tubular, inflamación y fibrosis intersticial, y presencia de células tubulares o intersticiales cargadas de lípidos, llamadas *células espumosas*. Los estudios inmunopatológicos no suelen ser diagnósticos.

En la mayor parte de los pacientes, la microscopía electrónica revela engrosamiento difuso, adelgazamiento, desdoblamiento y separación en capas de las membranas basales glomerular y tubular (fig. 537.3). Para complicar aún más el diagnóstico, el análisis ultraestructural de la MBG en todas las formas genéticas de SA puede ser completamente normal, mostrar alteraciones inespecíficas o solo un adelgazamiento uniforme.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Todos los pacientes con SA presentan hematuria microscópica asintomática, que puede ser intermitente en las mujeres y en los niños de menor edad. En el 50% de los pacientes se pueden observar episodios únicos o recidivantes de hematuria macroscópica 1-2 días después de una infección de las vías respiratorias superiores. En los niños, el hallazgo de proteinuria es frecuente, mientras que en las niñas puede no existir, ser moderada o bien intermitente. Durante la segunda década de la vida se suele observar proteinuria progresiva, a menudo superior a 1 g/24 h, que en ocasiones es grave y puede producir un síndrome nefrótico.

Se observa **hipoacusia neurosensitiva bilateral**, cuya instauración nunca es congénita, en el 90% de los varones hemicigotos con SA ligado al cromosoma X, en el 10% de las mujeres heterocigotas con SA ligado al cromosoma X y en el 67% de los pacientes con SA autosómico recesivo. La hipoacusia afecta inicialmente a las frecuencias altas, pero con el tiempo progresará hasta afectar a las frecuencias de la voz hablada, lo que obliga a utilizar audífonos. Esta progresión de la pérdida de audición parece ir en paralelo a la pérdida de la función renal. Las alteraciones oculares, que se presentan en un 30-40% de los pacientes con SA ligado al cromosoma X, consisten en lenticón anterior (la porción central del cristalino sobresale hacia la cámara anterior), moteado macular y erosiones corneales. Es menos frecuente encontrar leiomiomatosis del esófago, del árbol traqueobronquial o del aparato genital femenino.

DIAGNÓSTICO

Para llegar al diagnóstico de SA es fundamental realizar una meticulosa historia familiar, un análisis de orina a los familiares de primer grado, así como una audiometría y una exploración oftalmológica. La presencia de lenticón anterior es un signo patognomónico de esta enfermedad. El diagnóstico de SA es muy probable en el paciente que además de hematuria presente por lo menos dos de los siguientes signos clínicos: moteado macular, erosiones corneales recidivantes, áreas de engrosamiento y de adelgazamiento de la MBG o hipoacusia neurosensitiva. Un signo patognomónico de SA ligado al cromosoma X es la ausencia de tinción para la cadena $\alpha 5$ del colágeno tipo IV en la membrana basal de la epidermis de los varones hemicigotos o un patrón de tinción discontinuo en las mujeres heterocigotas, y permite descartar la biopsia renal diagnóstica. Existe una prueba genética para el SA ligado al cromosoma X y mutaciones COL4A5. Es posible realizar un

diagnóstico prenatal en familias con casos de SA ligado al cromosoma X portadores de una mutación conocida.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

El riesgo de padecer una disminución progresiva de la función renal que conduzca a insuficiencia renal terminal (IRT) es más elevado en los casos hemicigotos y en los autosómicos recesivos homocigotos. La IRT acontece antes de los 30 años en alrededor de un 75% de los pacientes con SA hemicigoto ligado al cromosoma X. El riesgo de evolución a IRT en los casos heterocigotos ligados al cromosoma X es de un 12% a los 40 años y de un 30% a los 60. Entre los factores de riesgo de progresión a IRT se encuentran haber padecido hematuria macroscópica durante la infancia, la presencia de síndrome nefrótico y un engrosamiento marcado de la MBG. La variación intrafamiliar en la expresión fenotípica de la enfermedad da lugar a diferencias significativas en la edad de presentación de la IRT entre los distintos miembros de la familia. No existe ningún tratamiento específico para el SA, aunque los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (y posiblemente de los antagonistas del receptor 2 de la angiotensina [ARA-2]) pueden enlentecer la progresión del deterioro de la función renal. Es fundamental un correcto tratamiento de las complicaciones derivadas de la insuficiencia renal, como son la hipertensión, la anemia y el desequilibrio electrolítico. Los pacientes con IRT pueden ser tratados mediante diálisis y trasplante renal (v. cap. 551). Alrededor de un 5% de los receptores de un trasplante renal sufre una nefritis anti-MBG, lo que es más frecuente en varones con SA ligado al cromosoma X que desarrollan la IRT antes de los 30 años.

Se ha demostrado la eficacia del tratamiento farmacológico de la proteinuria con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con ARA-II en otras enfermedades glomerulares, y parece una alternativa prometedora en el SA. También se recomiendan el cribado de los portadores heterocigotos para descartar una nefropatía significativa en las fases finales de la edad adulta y, posiblemente, el tratamiento de una proteinuria significativa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

537.3 Enfermedad de la membrana basal glomerular adelgazada

Francisco X. Flores

La enfermedad de la MBG adelgazada se define por la presencia de hematuria microscópica persistente y un adelgazamiento aislado de la MBG (y ocasionalmente de la membrana basal tubular) observado con microscopía electrónica. Con frecuencia, la hematuria microscópica se observa inicialmente durante la infancia y puede ser intermitente. También puede existir hematuria macroscópica episódica, en particular después de una infección de vías respiratorias. **Hematuria familiar benigna** hace referencia a la existencia de hematuria aislada en múltiples miembros de una misma familia sin disfunción renal. Aunque en la mayoría de estos pacientes no se efectúa una biopsia renal, con frecuencia se sospecha que la patología subyacente es una enfermedad de la MBG adelgazada. La enfermedad de la MBG adelgazada puede ser esporádica o con herencia autosómica dominante. Las mutaciones heterocigóticas en los genes COL4A3 y COL4A4, que codifican las cadenas $\alpha 3$ y $\alpha 4$ del colágeno tipo IV presente en la MBG, dan lugar a una enfermedad de la MBG adelgazada. Los pocos pacientes en los que esta enfermedad progresiva presentan proteinuria significativa, hipertensión o insuficiencia renal. Las mutaciones homocigóticas en estos mismos genes dan lugar a un síndrome de Alport autosómico recesivo. No obstante, en estos casos poco frecuentes, la ausencia de antecedentes familiares de insuficiencia renal o de sordera no es necesariamente un factor pronóstico de buena evolución. Por esta razón, es importante vigilar la progresión de la proteinuria, la hipertensión o la insuficiencia renal en los pacientes con hematuria familiar benigna durante la infancia y en la etapa de adulto joven.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

537.4 Glomerulonefritis postestreptocócica aguda

Francisco X. Flores

Las infecciones por estreptococo β -hemolítico del grupo A son frecuentes en la infancia y pueden dar lugar a una complicación denominada

glomerulonefritis aguda postinfecciosa. La glomerulonefritis aguda postestreptocócica (GNAPE) constituye un ejemplo clásico de **síndrome nefrítico agudo**, caracterizado por la instauración repentina de hematuria macroscópica, edema, hipertensión e insuficiencia renal. Es una de las causas glomerulares más frecuentes de hematuria macroscópica en niños y la principal causa de morbilidad en las infecciones por estreptococo β -hemolítico del grupo A.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La GNAPE aparece tras una infección faríngea o cutánea causada por ciertas cepas *nefritogénicas* de estreptococo β -hemolítico del grupo A. En todo el mundo se registran brotes epidémicos y acumulaciones de casos domésticos (campamentos, instalaciones militares), y el 97% de estos se produce en los países menos desarrollados. En los países industrializados, la incidencia global ha descendido debido a la mejora de las condiciones higiénicas y a la erradicación casi total del pioderma estreptocócico. Durante las estaciones frías, la glomerulonefritis postestreptocócica suele deberse a una faringitis estreptocócica, mientras que en los meses más cálidos suele ser secundaria a pioderma o infecciones cutáneas por estreptococos. Aunque se han descrito brotes epidémicos de nefritis relacionados tanto con infecciones faríngeas (serotipos M1, M4, M25 y algunas cepas de M12) como cutáneas (serotipo M49), por lo general se trata de una enfermedad con carácter esporádico.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los glomérulos se encuentran aumentados de tamaño y relativamente exangües, y muestran una proliferación difusa de células mesangiales con aumento de la matriz mesangial (fig. 537.4). Durante la fase inicial de la enfermedad es frecuente el hallazgo de un infiltrado de leucocitos polimorfonucleares en los glomérulos. En los casos más graves se pueden encontrar semilunas e inflamación intersticial, aunque estos cambios descritos no son específicos de la GN postestreptocócica. La microscopía con inmunofluorescencia revela un patrón de depósitos abultados e irregulares compuestos de inmunoglobulinas y complemento sobre la membrana basal glomerular (MBG) y en el mesangio. Con microscopía electrónica se observan depósitos electrodensos, o «gibas», en la parte epitelial de la MBG (fig. 537.5).

PATOGENIA

Los estudios morfológicos y la disminución del nivel sérico de complemento (C3) proporcionan una evidencia sólida de que la GNAPE está mediada por inmunocomplejos. Un mecanismo patogénico menos probable podría ser la formación de inmunocomplejos circulantes con antígenos estreptocócicos y el depósito glomerular subsiguiente. El mimetismo molecular a través del cual los anticuerpos circulantes inducidos por los antígenos estreptocócicos reaccionan con antígenos glomerulares normales, la formación *in situ* de inmunocomplejos de anticuerpos antiestreptocócicos con antígeno depositados en el glomérulo y la activación del complemento por antígenos estreptocócicos depositados directamente siguen considerándose mecanismos probables de la lesión inmunológica.

Los estreptococos del grupo A tienen proteínas M y las cepas nefritogénicas están relacionadas con el serotipo proteína M. La búsqueda del antígeno nefritogénico exacto apunta a la exotoxina piógena estreptocócica (SPE B) y al receptor de plasmina estreptocócico asociado a nefritis como probables

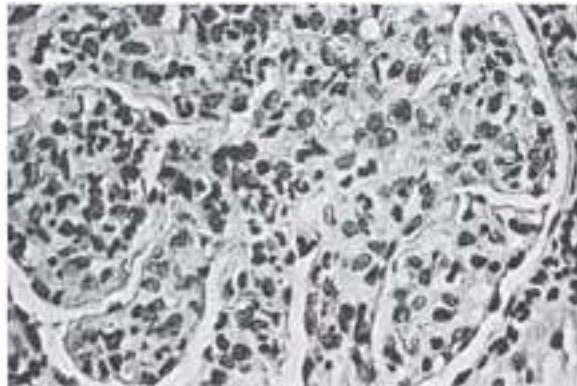


Fig. 537.4 Imagen del glomérulo de un paciente con glomerulonefritis postestreptocócica en la que se observa un aumento de tamaño del glomérulo y la ausencia relativa de hematíes junto a proliferación mesangial y exudación de neutrófilos ($\times 400$).

candidatos. Ambos se han identificado en el glomérulo de los pacientes afectados y un estudio detectó anticuerpos circulantes contra la SPE B en todos los pacientes. La reactividad cruzada de la SPE B y otras proteínas M con distintos componentes de la membrana basal glomerular proporciona también evidencia de mimetismo molecular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La glomerulonefritis postestreptocócica es más frecuente en niños de 5-12 años y rara antes de los 3 años. El paciente típico desarrolla un síndrome nefrítico agudo 1-2 semanas después de presentar una faringitis estreptocócica o 3-6 semanas después de un pioderma estreptocócico. El antecedente de una infección específica puede estar ausente porque los síntomas fueron leves o se resolvieron sin que los pacientes recibieran tratamiento específico o buscaran atención médica.

La gravedad de la afectación renal varía desde cuadros de hematuria microscópica asintomática con función renal normal hasta cuadros de hematuria macroscópica con insuficiencia renal aguda. Según la gravedad de la afectación renal, los pacientes pueden desarrollar grados variables de edema, hipertensión y oliguria. Los pacientes presentan riesgo de padecer un cuadro de encefalopatía o de insuficiencia cardíaca secundario a la hipertensión o a la hipervolemia. La encefalopatía hipertensiva debe sospecharse en los pacientes con visión borrosa, cefaleas intensas, alteración del estado mental o crisis comiciales de nueva aparición. Los efectos de la hipertensión aguda no dependen solo de la gravedad de la hipertensión, sino también de la variación absoluta en comparación con la presión arterial basal del paciente y la velocidad del ascenso. La dificultad respiratoria, la ortopnea y la tos pueden ser síntomas de edema pulmonar e insuficiencia cardíaca. El edema periférico es frecuente y se debe típicamente a retención hidrosalina; en una minoría (<5%) de los casos pediátricos se puede desarrollar un síndrome nefrótico. Las presentaciones atípicas de GNAPE son pacientes con enfermedad subclínica y aquellos con síntomas graves pero con ausencia inicial de anomalías urinarias; en los individuos que se presentan con un exantema púrpura resulta difícil distinguir la GNAPE de la púrpura de Henoch-Schönlein sin una biopsia renal.

Por lo general, la fase aguda se resuelve en 6-8 semanas. Aunque la excreción de proteínas en orina y la hipertensión se suelen normalizar en 4-6 semanas tras el inicio del cuadro, es posible que la hematuria microscópica persista 1-2 años.

DIAGNÓSTICO

El análisis de orina demuestra la presencia de hematíes, asociados con frecuencia a cilindros de hematíes, proteinuria y leucocitos polimorfonucleares. Es posible encontrar una leve anemia normocrómica como consecuencia de la hemodilución y de la hemólisis de bajo grado existente. El nivel sérico de C3 se reduce significativamente en >90% de los pacientes en la fase aguda

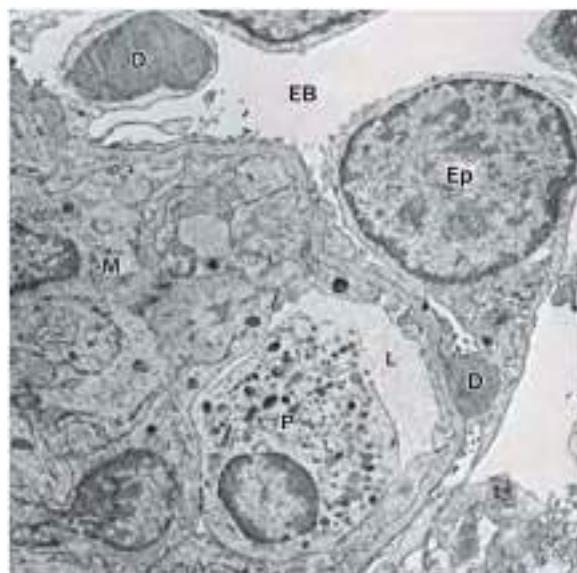


Fig. 537.5 Imagen de microscopía electrónica de una glomerulonefritis postestreptocócica en la que se demuestra la presencia de depósitos electrodensos (D) en la parte epitelial (Ep) de la membrana basal glomerular. En el interior de la luz (L) capilar se observa un leucocito polimorfonuclear (P). EB, espacio de Bowman; M, mesangio.

Tabla 537.1 Resumen de las principales enfermedades renales que cursan como glomerulonefritis aguda

ENFERMEDADES	GLOMERULONEFRITIS POSTESTREPTOCÓCICA	NEFROPATÍA IgA	SÍNDROME DE GOODPASTURE	GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA IDIOPÁTICA (GNRP)
MANIFESTACIONES CLÍNICAS				
Edad y sexo	Todas las edades, media 7 años, varones 2:1	10-35 años, varones 2:1	15-30 años, varones 6:1	Adultos, varones 2:1
Síndrome nefrítico agudo	90%	50%	90%	90%
Hematuria asintomática	Ocasionalmente	50%	Infrecuente	Infrecuente
Síndrome nefrótico	5-10%	Infrecuente	Infrecuente	10-20%
Hipertensión	70%	30-50%	Infrecuente	25%
Insuficiencia renal aguda	50% (transitoria)	Muy infrecuente	50%	60%
Otras	Periodo de latencia de 1-3 semanas	Tras síndrome vírico	Hemorragia pulmonar, anemia ferropénica	Ninguna
Pruebas complementarias	↑ ASO (70%) Estreptozima positiva (95%) ↓ C3-C9; C1, C4 normales	↑ IgA sérica (50%) IgA en capilares cutáneos	Anticuerpo anti-MBG positivo	ANCA positivo en algunas
Inmunogenéticas	HLA-B12, D «EN» (9)*	HLA-Bw 35, DR4 (4)*	HLA-DR2 (16)*	Indeterminada
ANATOMÍA PATOLÓGICA RENAL				
Microscopia óptica	Proliferación difusa	Proliferación focal	Proliferación focal → difusa con semilunas	GN con semilunas
Inmunofluorescencia	IgG granular, C3	IgA mesangial difusa	IgG lineal, C3	Sin depósito de inmunoglobulina
Microscopia electrónica	Gibas subepiteliales	Depósitos mesangiales	Ningún depósito	Ningún depósito
Pronóstico	El 95% se cura espontáneamente 5% GNRP o de progresión lenta	Progresión lenta en el 25-50%	El 75% se estabiliza o mejora si se trata con rapidez	El 75% se estabiliza o mejora si se trata con rapidez
Tratamiento	De mantenimiento	Incierto (las opciones incluyen esteroides, aceite de pescado e inhibidores ECA)	Plasmáferesis, esteroides, ciclofosfamida	Tratamiento esteroideo en bolo

*Riesgo relativo.

ANCA, anticuerpo anti citoplasma de neutrófilo; ASO, antiestreptolisina O; ECA, enzima convertidora de angiotensina; GN, glomerulonefritis; GNRP, glomerulonefritis rápidamente progresiva; HLA, antígeno leucocitario humano; Ig, inmunoglobulina; MBG, membrana basal glomerular.

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lyle PS: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, 2/e, Philadelphia, 2004, Elsevier.

de la enfermedad y recobra valores normales a las 6-8 semanas del inicio del cuadro. Aunque la CH_{50} sérica está por lo general disminuida, en la GNAPE el componente C4 suele ser normal o solo desciende ligeramente.

La confirmación del diagnóstico requiere la existencia de pruebas claras de una infección estreptocócica previa. La positividad de un cultivo faríngeo puede apoyar el diagnóstico, pero también puede indicar únicamente el estado de portador. La elevación del título de anticuerpos contra抗原os estreptocócicos confirma una infección estreptocócica reciente. Los títulos de antiestreptolisina O suelen incrementarse tras una infección faríngea, pero es raro que esto ocurra tras una infección cutánea de origen estreptocócico. La mejor determinación analítica aislada de anticuerpos para documentar la existencia de una infección cutánea estreptocócica es la medición de la antidesoxirribonucleasa B. Si está disponible, el cribado positivo con estreptozima (que mide múltiples anticuerpos contra抗原os estreptocócicos) constituye una herramienta diagnóstica útil. Las pruebas serológicas de infecciones estreptocócicas son más sensibles que los antecedentes de infecciones recientes y mucho más que los cultivos bacterianos positivos obtenidos al inicio de la nefritis aguda.

Los estudios de resonancia magnética están indicados en pacientes con síntomas neurológicos graves y pueden evidenciar un **síndrome de encefalopatía posterior reversible** en las áreas parietooccipitales en la RM potenciada en T2. La radiografía de tórax está indicada en los pacientes con signos de insuficiencia cardíaca o dificultad respiratoria, o hallazgos en la exploración física de un galope cardíaco, disminución de ruidos respiratorios, estertores o hipoxemia.

El diagnóstico clínico de glomerulonefritis postestreptocócica es bastante probable en un niño que se presente con un síndrome nefrítico agudo, indicios de una infección estreptocócica reciente y un nivel bajo de C3. Sin embargo, es importante descartar otros diagnósticos como lupus eritematoso sistémico, endocarditis, glomerulonefritis membranoproliferativa y la exacerbación aguda de una glomerulonefritis crónica. La biopsia renal solo estaría indicada ante la presencia de insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótico, ausencia de antecedente de infección estreptocócica o niveles normales de complemento. También debe plantearse realizar una

biopsia renal ante la existencia de hematuria y proteinuria, disminución de la función renal y/o un nivel bajo de C3 de más de 2 meses de duración desde el inicio del cuadro. Una hipocomplementemia persistente puede indicar una forma crónica de GN postinfecciosa u otra enfermedad como la GN membranoproliferativa.

El diagnóstico diferencial de glomerulonefritis postestreptocócica incluye muchas de las causas de hematuria que se enumeran en las tablas 536.2 y 537.1. En las figuras 537.6 y 537.7 se presentan algoritmos que ayudan al diagnóstico. La glomerulonefritis aguda postinfecciosa también puede aparecer después de otras infecciones por estafilococos coagulasa positivos y coagulasa negativos, *Streptococcus pneumoniae* y bacterias gramnegativas. La evolución clínica, la histopatología y los datos analíticos son similares a los descritos para la GNAPE. Para algunos, los términos GNAPE y GN aguda postinfecciosa son sinónimos. Es posible observar una glomerulonefritis aguda tras ciertas infecciones causadas por hongos, rickettsias o virus, especialmente el de la gripe y el parvovirus.

COMPLICACIONES

Las complicaciones agudas de esta enfermedad se deben a la hipertensión y a la insuficiencia renal aguda. El 60% de los pacientes presenta hipertensión, que se acompaña de encefalopatía hipertensiva en el 10% de los pacientes. Aunque las secuelas neurológicas a menudo son reversibles con un tratamiento adecuado, una hipertensión grave prolongada puede conducir a hemorragia intracranal. Otras posibles complicaciones son insuficiencia cardíaca, hipertotasemia, hiperosmolaria, hipocalcemia, acidosis, crisis convulsivas y uremia. La insuficiencia renal aguda puede requerir tratamiento con diálisis.

PREVENCIÓN

El tratamiento precoz con antibioticoterapia sistemática de la faringitis o de la infección cutánea por estreptococos no elimina el riesgo de glomerulonefritis. Se deberían realizar cultivos para la detección del estreptococo β-hemolítico del grupo A en los familiares cercanos a los pacientes que padecen glomerulonefritis aguda, en especial a los niños pequeños, e instaurar el



Fig. 537.6 Diagnóstico diferencial de la glomerulonefritis (GN) aguda. ASO, antiestreptolisina O; FN, factor nuclear; MBG, membrana basal glomerular. (Adaptada de Sulyok E: Acute proliferative glomerulonephritis. En Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editores: Pediatric nephrology, 5/e, Philadelphia, 2004, Lippincott Williams & Wilkins, Fig. 30-4.)

tratamiento adecuado si procede. También se han señalado como portadores a las mascotas domésticas, en particular a los perros.

TRATAMIENTO

Se basa en controlar los efectos agudos de la insuficiencia renal y la hipertensión (v. cap. 550.1). Aunque se recomienda una pauta sistemática de penicilina durante 10 días con el fin de limitar la diseminación de los microorganismos nefritogénicos, la antibioterapia no influye en la evolución natural de la GNAPE, al contrario de la GN observada en el contexto de infecciones persistentes o crónicas, como se señala en el capítulo 538.1. Para la hipertensión se emplean tratamientos convencionales, como dieta hiposódica, restricción de líquidos, diuréticos y tratamiento farmacológico con antagonistas de los canales del calcio, vasodilatadores o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

PRONÓSTICO

Se produce una recuperación completa en más del 95% de los niños con GNAPE. Las recidivas son muy poco frecuentes. La mortalidad en la fase aguda de la enfermedad se puede evitar mediante el correcto tratamiento de la insuficiencia renal aguda, de la insuficiencia cardíaca y de la hipertensión. Con poca frecuencia, la fase aguda es grave y produce glomerulosclerosis y enfermedad renal crónica en <2% de los niños afectados.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

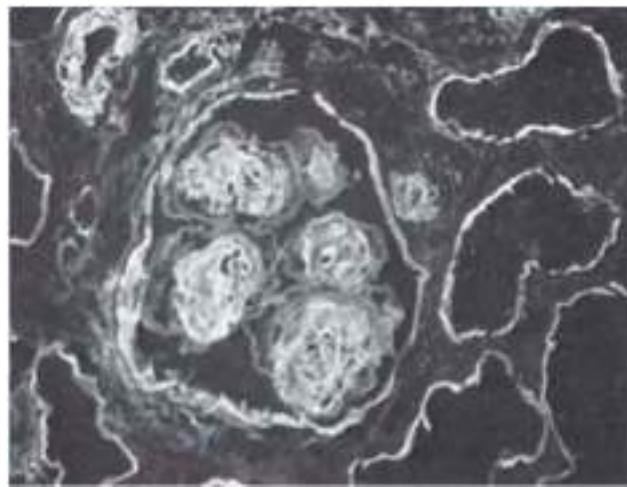


Fig. 537.7 Algoritmo para la clasificación diagnóstica de la glomerulonefritis (GN) que se sabe o se sospecha que está mediada por anticuerpos y complemento. Nótese que la integración de la microscopía óptica, la microscopía por inmunofluorescencia (IF), la microscopía electrónica, los datos de laboratorio y las manifestaciones clínicas es necesaria para diagnosticar con precisión la GN. ANCA, anticuerpos anti citoplasma de neutrófilo; EDD, enfermedad de depósitos densos; GEP, granulomatosis eosinofílica con poliangitis; MBG, membrana basal glomerular; GPA, granulomatosis con poliangitis; IgA, inmunoglobulina A; PAM, polangitis microscópica; GNMP, glomerulonefritis membranoproliferativa. (De Pendergraft WF III, Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ: Primary glomerular disease. En Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, et al (eds): Brenner & Rector's The Kidney, 10/e, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 33-35.)

537.5 Nefropatía membranosa

Francisco X. Flores

La nefropatía membranosa (NM) es una causa poco frecuente de síndrome nefrótico en los niños, aunque es una de las más habituales en los adultos. La NM se clasifica como idiopática primaria cuando se presenta como enfermedad renal aislada y secundaria cuando se asocia a otras enfermedades sistémicas identificables o medicamentos. En los niños, la NM secundaria es más frecuente que la NM primaria idiopática. Las causas más frecuentes de NM secundaria son el lupus eritematoso sistémico (LES) o las infecciones crónicas. Entre estas últimas, la infección crónica por el virus de la hepatitis B y la sifilis congénita son las etiologías de NM mejor caracterizadas y más ampliamente contrastadas. La NM también se ha asociado a otras infecciones crónicas, como el paludismo, que es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en todo el mundo. Ciertos medicamentos, como la penicilamina y las sales de oro, o la reposición crónica de factores en pacientes con hemofilia también pueden producir NM. Con menos frecuencia, la NM se asocia a tumores, como el neuroblastoma, o a otras enfermedades sistémicas idiopáticas. La identificación de las causas secundarias de NM es esencial, ya que la eliminación del agente etiológico o el tratamiento de la enfermedad que provoca la NM con frecuencia conduce a la resolución de la nefropatía asociada y mejora el pronóstico del paciente.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los glomérulos presentan un engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular (MBG) sin otros cambios proliferativos celulares importantes. La microscopía electrónica y la de inmunofluorescencia demuestran la presencia de depósitos granulares típicos de inmunoglobulina G y C3 localizados en el lado epitelial de la MBG. El engrosamiento de la MBG parece deberse a la producción de un material similar a la membrana basal en respuesta al depósito de inmunocomplejos (fig. 537.8).

PATOGENIA

Se considera que la NM está causada por la formación de inmunocomplejos *in situ*. Por tanto,抗原os de patógenos infecciosos o los medicamentos asociados a la NM secundaria contribuyen de forma directa a la patogenia de la enfermedad renal. Los抗原os responsables de la NM idiopática se

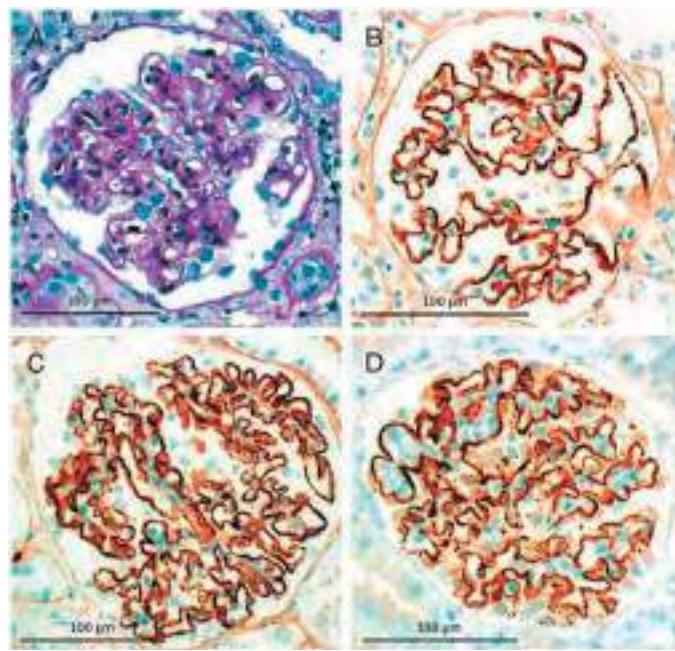


Fig. 537.8 Glomerulonefritis membranosa. La tinción de PAS (**A**) muestra membranas basales glomerulares ligeramente engrosadas y podocitos prominentes. En la inmunohistología pueden encontrarse depósitos granulares de IgG (**B**) y de C3c (**C**) a lo largo de la membrana basal glomerular, y está presente en los podocitos (**D**) una expresión pronunciada de novo de PLA2R. PLA2R, receptor de la fosfolipasa A2. (De Floege J, Amann K: Primary glomerulonephritides, Lancet 387:2036-2046, 2016, Fig. 3.)

desconocen, aunque el receptor de la fosfolipasa A₂, presente en los podocitos normales, puede ser un antígeno diana en la NM idiopática. Se ha encontrado que este receptor existe en los depósitos inmunológicos de los glomérulos de los pacientes con NM idiopática. En la mayoría de los pacientes con NM idiopática también se detectan anticuerpos circulantes contra este antígeno de membrana de los podocitos, así como varios antígenos citoplasmáticos de los podocitos. La NM en la infancia puede asociarse a anticuerpos anticitoplasmáticos bovinos de la albúmina sérica. Asimismo, el antígeno de la endopeptidasa neutra puede ser el antígeno en la NM de inicio neonatal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los niños, la NM es más frecuente en la segunda década de la vida, aunque pueden padecerla a cualquier edad, incluso durante la lactancia. La enfermedad suele manifestarse como un síndrome nefrótico y es responsable del 2-6% de todos los síndromes nefróticos de la infancia. La mayoría de los pacientes también presenta hematuria microscópica y solo en raras ocasiones presenta hematuria macroscópica. Alrededor de un 20-30% de los niños presenta hipertensión al inicio de la enfermedad. En un subgrupo de pacientes, la NM se manifiesta con una trombosis venosa grave, habitualmente una trombosis de la vena renal. Esta complicación del síndrome nefrótico (v. cap. 545) es especialmente frecuente en los pacientes con NM. Los niveles de C3 y de CH₅₀ son normales, excepto en el contexto del LES, en cuyo caso los niveles pueden encontrarse disminuidos (v. fig. 537.6).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la NM puede sospecharse en el ámbito clínico, específicamente en presencia de factores de riesgo de las formas secundarias de la enfermedad. El diagnóstico se confirma únicamente mediante biopsia renal. No existe ninguna prueba serológica específica para la NM, aunque el hallazgo de un estado de portador activo de hepatitis B o sífilis congénita convierte el diagnóstico en probable en un contexto clínico adecuado. El empleo de la biopsia renal para establecer el diagnóstico de NM suele indicarse si está presente un síndrome nefrótico en un niño >10 años o existe hematuria persistente inexplicable con proteinuria importante.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

La evolución clínica de la glomerulopatía membranosa idiopática es variable. En los niños con una proteinuria moderada asintomática puede producirse una remisión espontánea. Los estudios retrospectivos en niños después de

Tabla 537.2 Causas secundarias de glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP)

ASOCIADAS A INFECCIÓN

- Hepatitis B y C
- Abscesos viscerales
- Endocarditis infecciosa
- Nefritis por derivación
- Malaria cuaternaria
- Nefropatía por *Schistosoma*
- Infección por *Mycoplasma*

ASOCIADAS A ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA

- Lupus eritematoso sistémico
- Esclerodermia
- Síndrome de Sjögren
- Sarcoidosis
- Crioglobulinemia esencial mixta con o sin infección de hepatitis C
- Síndrome antimúsculo liso

ASOCIADAS A NEOPLASIA

- Cáncer
- Linfoma
- Leucemia

ASOCIADAS CON UN TRASTORNO HEREDITARIO

- Deficiencia de α1-antitripsina
- Deficiencia del complemento (C2 o C3), con o sin lipodistrofia parcial

De Pendergraft WF III, Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ: Primary glomerular disease. En Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, et al (eds): Brenner & Rector's The Kidney, 10/e, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 32-12, p. 1049.

1-15 años del diagnóstico, tratados con diferentes pautas, indican que el 20% progresó hacia insuficiencia renal crónica; en un 40%, la enfermedad permanece activa, y, en otro 40%, la remisión es completa. Los factores de mal pronóstico son sexo masculino, niveles elevados de proteinuria, función renal disminuida y hallazgos de glomerulosclerosis y de daño tubular en la biopsia renal. Aunque no existen estudios comparativos en niños, el tratamiento inmunsupresor con un ciclo prolongado de prednisona puede ser eficaz para lograr la remisión completa de los síntomas. La adición de clorambucilo o ciclofosfamida parece beneficiosa en los pacientes que no responden a los corticoides. El rituximab puede ser un fármaco prometedor en los adultos y algunos lo han propuesto como tratamiento de primera línea, si bien aún no se ha estudiado en ensayos aleatorizados controlados en ningún grupo de edad. Cuando no hay respuesta a la inmunosupresión o cuando los síntomas clínicos son leves, la proteinuria puede reducirse mediante inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y por analogía con antagonistas del receptor II de la angiotensina (ARA-II).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

537.6 Glomerulonefritis membranoproliferativa

Francisco X. Flores

La glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), también conocida como glomerulonefritis mesangiocapilar, se presenta con más frecuencia en la infancia o en los adultos jóvenes, y se clasifica en tipos de enfermedad glomerular primaria (idiopática) y secundaria. La forma secundaria de GNMP se asocia por lo general a infecciones subagudas y crónicas, como la hepatitis B y C, la sífilis, la endocarditis bacteriana subaguda y la infección de derivaciones, en especial derivaciones auriculoventriculares (nefritis por derivación) (tabla 537.2). La GNMP es también una de las lesiones glomerulares que se observa en la nefritis lúpica (v. cap. 538.2).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La GNMP se define por un patrón histológico glomerular observado mediante microscopía óptica, electrónica y de inmunofluorescencia. Se han determinado dos subtipos basados en criterios histológicos que se han

asociado a diferentes fenotipos clínicos. La **GNMP tipo I** es la más frecuente. Los glomérulos presentan un marcado patrón lobulillar de expansión mesangial difusa, proliferación endocapilar y aumento de la matriz y de las células mesangiales. Las paredes del capilar glomerular se encuentran engrosadas, con desdoblamientos frecuentes debidos a la interposición de mesangio. La presencia de semilunas es un signo de mal pronóstico. La microscopía con inmunofluorescencia revela la presencia de C3 y de cantidades menores de inmunoglobulinas en el mesangio y a lo largo de las paredes capilares periféricas con un patrón lobulillar. La microscopía electrónica confirma la presencia de numerosos depósitos en el mesangio y en la región subendotelial.

La **GNMP tipo II**, que también recibe el nombre de enfermedad por depósitos densos, es mucho menos frecuente y los hallazgos con microscopía óptica son similares a los encontrados en la GNMP tipo I. La distinción con el tipo I se efectúa mediante la microscopía electrónica y de inmunofluorescencia. En la enfermedad tipo II destaca habitualmente la inmunofluorescencia C3 sin inmunoglobulina concomitante. En la microscopía electrónica se observa una transformación densa de la lámina densa de la MBG sin depósitos de tipo inmunocomplejos.

La **glomerulonefritis C3 (GNC3)** es una categoría diagnóstica independiente, pero relacionada. En la microscopía óptica y electrónica, las características de la GNC3 suelen ser indistinguibles de la GNMP clásica. Los estudios de inmunofluorescencia logran dicha distinción, ya que en la GNC3 solo hay depósitos de C3 y en la GNMP hay fluorescencia de C3 y de inmunoglobulinas.

PATOGENIA

Histológicamente, las formas primarias y secundarias de la **GNMP tipo I** son indistinguibles. Parece que esta forma de glomerulonefritis se debe al atrapamiento en el espacio subendotelial glomerular de inmunocomplejos circulantes que producen lesiones que desencadenan la respuesta proliferativa característica y la expansión mesangial. Otra evidencia que confirma este mecanismo de lesión glomerular es el hallazgo de la activación de la vía clásica del complemento hasta en un 50% de los pacientes afectados.

La **GNMP tipo II** no parece estar mediada por inmunocomplejos. La patogenia de esta enfermedad es desconocida, pero el hallazgo característico de un descenso importante de los niveles séricos de complemento señala que la alteración de la regulación del complemento puede desempeñar un papel esencial en esta enfermedad. El hallazgo típico es un descenso importante de los niveles séricos del componente C3 del complemento y niveles normales de los otros componentes. El *factor nefrítico C3* (anticuerpo de convertasa anti-C3) está presente en muchos pacientes con GNMP tipo II. Este factor activa la vía alternativa del complemento. Aunque es poco frecuente, algunos pacientes con GNMP tipo II presentan una enfermedad sistémica asociada, la **lipodistrofia parcial**, en la que se produce una pérdida difusa de tejido adiposo y una disminución del complemento en presencia de factor nefrítico C3. La correlación entre la presencia de factor nefrítico C3, niveles de complemento y presencia de la enfermedad o gravedad no es uniforme ni está estrechamente relacionada, lo que indica que solo las anomalías del complemento no son suficientes para causar la enfermedad.

La GNMP de tipo II (**enfermedad de depósitos densos**) se considera parte de un espectro más amplio de la GNC3. Esta última, como ya hemos mencionado en su anatomía patológica, parece deberse a una disregulación primaria de las vías alternativa o terminal de la cascada del complemento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La GNMP es más frecuente en la segunda década de la vida, afecta por igual a ambos性es y es más frecuente en individuos de raza caucásica. Las características sistémicas proporcionan datos sobre el tipo de GNMP, pero los dos tipos histológicos de GNMP idiopática son indistinguibles en cuanto a sus manifestaciones renales. Los pacientes presentan en igual proporción síndrome nefrótico, síndrome nefrítico agudo (hematuria, hipertensión y algún grado de insuficiencia renal) o hematuria microscópica persistente asintomática y proteinuria. En la mayoría de los casos, los niveles séricos de complemento C3 son bajos (v. fig. 537.6).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial abarca todas las formas de glomerulonefritis aguda y crónica, incluidas las formas idiopática y secundaria, además de las glomerulonefritis postinfecciosas. Las glomerulonefritis postinfecciosas, mucho más frecuentes que la GNMP, no presentan habitualmente características de síndrome nefrótico, pero sí de forma típica hematuria, hipertensión, insuficiencia renal y niveles bajos transitorios de complemento C3; todas estas características pueden observarse en la GNMP o la GNC3. A diferencia de la GNMP y de la GNC3, en las que los niveles de C3 permanecen bajos

de forma persistente, en la glomerulonefritis postinfecciosa, los niveles de C3 recuperan su valor normal en un periodo de 8-10 semanas tras el inicio de la glomerulonefritis (v. cap. 537.4). El diagnóstico de GNMP se realiza mediante biopsia renal. Las indicaciones de la biopsia son el síndrome nefrótico en niños mayores, la presencia de proteinuria importante con hematuria microscópica y la hipocomplementemia durante >2 meses en un niño con nefritis aguda. Si se observan depósitos de C3 pero no de inmunoglobulinas en los glomérulos con GNMP, deben realizarse pruebas genéticas y análisis funcionales para definir los defectos de regulación de la cascada del complemento.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

Determinar si la GNMP es idiopática o secundaria a una enfermedad sistémica, en especial al lupus o a una infección crónica, es importante ya que el tratamiento de la enfermedad causante puede resolver la GNMP. La GNMP idiopática sin tratamiento, independientemente del tipo, tiene un pronóstico malo. El 50% de los casos de GNMP progresa hacia la insuficiencia renal terminal a los 10 años del inicio de los síntomas y, a los 20 años, el 90% tiene pérdida de la función renal. Los pacientes que al inicio presentan un síndrome nefrótico e hipertensión progresan a insuficiencia renal con más rapidez. No existe un tratamiento definitivo, pero varios artículos, incluido un estudio comparativo aleatorizado, señalan que el tratamiento con una pauta prolongada durante años de prednisona en días alternos es beneficioso. Algunos pacientes tratados con corticoides logran la remisión completa de la enfermedad, aunque en muchos la enfermedad permanece activa. No obstante, en comparación con los pacientes que no reciben dicho tratamiento, la pauta prolongada de prednisona está asociada a una preservación significativa de la función renal.

El pronóstico de la GNC3, independiente de la enfermedad de depósitos densos (considerada por algunos como parte de la GNC3) y de otras formas de GNMP definidas como clásicas, aún es difícil de definir, ya que los artículos sobre los resultados de dichos pacientes se habían agrupado previamente en estudios de todas las formas de GNMP (tipos I y II, e incluso un tipo III escasamente caracterizado que no hemos tomado en consideración anteriormente). La fisiopatología aparente de la GNC3 augura que los tratamientos dirigidos hacia la interrupción de las vías de activación del complemento, como la sustitución del factor H del complemento o la detención de la cascada del complemento terminal mediante el bloqueo de la activación de C5 con eculizumab (anticuerpo anti-C5), podrían ser beneficiosos para prevenir la progresión de la nefropatía.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

537.7 Glomerulonefritis rápidamente progresiva (con semilunas)

Francisco X. Flores

Rápidamente progresiva se emplea para describir la evolución clínica de varias formas de glomerulonefritis que comparten, como alteración común, la presencia anatomo-patológica de semilunas en la mayoría de los glomérulos (fig. 537.9). Por tanto, los términos **glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP)** y **glomerulonefritis con semilunas** son sinónimos. La evolución natural en casi todas estas formas de GN es la progresión rápida hacia la insuficiencia renal.

CLASIFICACIÓN

La GNRP puede ser una manifestación grave de casi cualquier GN primaria o secundaria, aunque es más probable que determinadas formas de GN se manifiesten o evolucionen a GNRP (tabla 537.3). La enfermedad se clasifica como GNRP idiopática si la causa subyacente no se puede identificar mediante las características sistémicas, las pruebas serológicas o los estudios anatomo-patológicos. La incidencia de etiologías específicas de GNRP en niños varía mucho, aunque todos estos estudios tienen algunos aspectos en común. Los pacientes con vasculitis sistémicas parecen ser especialmente propensos a desarrollar una GNRP. Los pacientes con púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), GN mediada por anticuerpos anti citoplasma de neutrófilo (ANCA) (poliangular microscópica y granulomatosis con poliangitis) y lupus eritematoso sistémico (LES) representan la mayoría de los pacientes con GN. La GN postinfecciosa, o endocarditis, casi nunca progride a GNRP, pero al ser la forma más frecuente de GN en la infancia representa en la mayoría de los estudios un porcentaje significativo de los pacientes con GNRP. Los casos de GN membranoproliferativa y de GN idiopática constituyen la mayor parte de los casos restantes de GNRP. La nefropatía por inmunoglobulina (Ig) A,

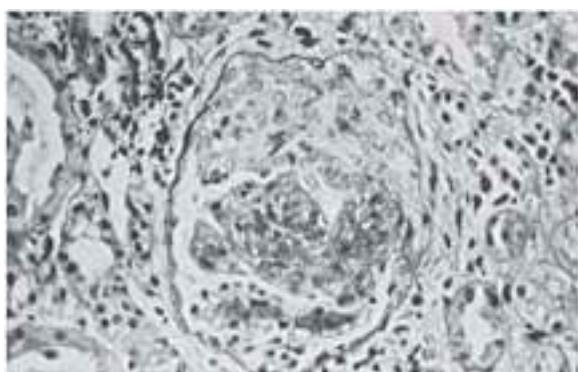


Fig. 537.9 Microscopia óptica de una biopsia renal obtenida en un niño con glomerulonefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein, donde se observa una semiluna en el glomérulo ($\times 180$).

Tabla 537.3 Clasificación de la glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) (con semilunas)

PRIMARIA

Tipo I: enfermedad de anticuerpos contra la membrana basal glomerular, síndrome de Goodpasture (con enfermedad pulmonar)
 Tipo II: mediada por inmunocomplejos
 Tipo III: pauciinmunitaria (habitualmente con anticuerpos anti citoplasma de neutrófilo positivos)

SECUNDARIA

Glomerulonefritis membranoproliferativa
 Nefropatía IgA, púrpura de Henoch-Schönlein
 Glomerulonefritis postestreptocócica
 Lupus eritematoso sistémico
 Poliarteritis nodosa, angitis por hipersensibilidad

De Appel GB, Radhakrishnan J: Glomerular disorders and nephrotic syndromes. En Goldman L, Schafer AI, editors: *Goldman's Cecil medicine*, 24/e, Philadelphia, 2012, Elsevier Saunders, Table 122-3, p 758.

una GN frecuente, solo excepcionalmente es rápidamente progresiva. La GNRP es habitualmente un componente de la enfermedad de Goodpasture, pero su poca frecuencia en la infancia hace que solo suponga un pequeño porcentaje de los niños con GNRP.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

El sello distintivo de la GNRP es el hallazgo histopatológico de semilunas que afectan al 50% de los glomérulos o más (v. [fig. 537.9](#)). La formación de semilunas, mediante la proliferación de células epiteliales parietales en el espacio de Bowman, puede ser la vía final de cualquier lesión inflamatoria grave del glomérulo. Los podocitos y las células progenitoras renales están implicadas en la patogenia de la GNRP. Las semilunas fibrosas, en las cuales las semilunas celulares proliferativas son reemplazadas por colágeno, son un hallazgo tardío. Los hallazgos de la inmunofluorescencia, así como el tipo de depósito en la microscopía electrónica, pueden definir la glomerulopatía subyacente en la GNRP secundaria al lupus, la nefritis de la PHS, la GN postinfecciosa y la nefropatía por IgA o enfermedad de Goodpasture. La ausencia o escasa frecuencia de hallazgos mediante microscopía de inmunofluorescencia o electrónica tipifican la GN pauciinmunitaria (enfermedad de Wegener y poliangitis microscópica) y la GN con semilunas idiopática.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de los niños presenta nefritis aguda (hematuria, algún grado de insuficiencia renal e hipertensión) y, habitualmente, proteinuria simultánea que a menudo se acompaña de síndrome nefrótico. Algunos pacientes padecen insuficiencia renal con oliguria que aparece de forma tardía en el curso de la enfermedad. Las manifestaciones extrarrenales, como afectación pulmonar, síntomas articulares o lesiones cutáneas, pueden

ayudar a diagnosticar la enfermedad sistémica subyacente que origina la GNRP.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de GNRP se confirma mediante biopsia renal. El diagnóstico de la etiología subyacente puede alcanzarse a partir de la combinación de los hallazgos observados en la biopsia (descritos anteriormente), los signos y síntomas extrarrenales, y las pruebas serológicas, que incluyen la determinación de anticuerpos antinucleares y anti-ADN, niveles de complemento sérico, anticuerpos anti-MBG y ANCA. El diagnóstico de GNRP idiopática se realiza cuando el paciente no presenta manifestaciones extrarrenales y la serología es negativa, y si la biopsia no presenta depósitos inmunes ni hay depósitos en la microscopía electrónica.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

La evolución natural de la enfermedad es bastante más grave en el contexto de otras etiologías, incluido el tipo idiopático, y es frecuente la progresión a insuficiencia renal terminal en semanas o meses desde el inicio de la enfermedad. El predominio de semilunas fibrosas en la biopsia renal lleva un pronóstico desfavorable ya que, por lo general, la enfermedad ha progresado a una lesión irreversible. Aunque existen pocos datos de estudios comparativos, la mayoría de los nefrólogos coinciden en que la combinación de dosis altas de corticoides y ciclofosfamida puede ser eficaz para evitar la insuficiencia renal progresiva en los pacientes con LES, nefritis de la PHS, granulomatosis de Wegener y nefropatía por IgA si se administran de forma temprana cuando predominan las semilunas celulares. Aunque este tratamiento también puede ser eficaz en otras enfermedades que causan GNRP, el pronóstico en estos casos es menos favorable. La progresión a enfermedad renal terminal suele ocurrir a pesar del tratamiento inmuno-supresor agresivo. Se ha señalado que el uso de plasmaféresis combinado con el tratamiento inmuno-supresor tiene un efecto beneficioso en los pacientes con enfermedad de Goodpasture. La plasmaféresis también puede ser beneficiosa en los pacientes con GNRP asociada a ANCA, sobre todo en aquellos con una disfunción renal más grave y hemorragia pulmonar en el momento de la presentación. No obstante, los efectos beneficiosos de la plasmaféresis no están claros en otras formas de GNRP.

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

Capítulo 538

Enfermedades multisistémicas asociadas a hematuria

Prasad Devejaran

La hematuria, macroscópica o microscópica, puede estar asociada a múltiples síndromes multisistémicos, entre ellos las infecciones sistémicas crónicas, el lupus eritematoso sistémico, la nefritis por púrpura de Henoch-Schönlein, la enfermedad de Goodpasture, el síndrome hemolítico urémico, la nefrotoxicidad y la necrosis cortical renal. En la mayoría de estas situaciones, los principales motivos de queja pertenecen a la enfermedad sistémica subyacente, y la hematuria a menudo anuncia o presagia una afectación renal (v. caps. 538.1 a 538.8).

538.1 Infecciones crónicas

Prasad Devarajan

La glomerulonefritis (GN) con hematuria es una complicación conocida de distintas infecciones crónicas. La endocarditis bacteriana producida por *Streptococcus viridans* y otros microorganismos y las infecciones de derivaciones ventriculoauriculares por *Staphylococcus epidermidis* son ejemplos clásicos que son poco frecuentes en la actualidad. Otras infecciones

menos frecuentes en los niños que en los adultos son las producidas por el VIH, el virus de la hepatitis B y C, la sifilis y la candidiasis renal. También es posible observar daño glomerular en infecciones parasitarias como el paludismo, la esquistosomiasis, la leishmaniasis, la filariasis, la hidatidosis, la tripanosomiasis y la toxoplasmosis. En estas enfermedades, el microorganismo causante posee escasa virulencia, de modo que el huésped se encuentra infectado con carácter crónico por antígenos microbianos. En presencia de niveles elevados de antígeno circulante, la respuesta inmune del huésped conduce a la formación de **inmunocomplejos** que se depositan en los riñones e inician un proceso de inflamación glomerular. La presencia de antígenos extraños también puede estimular una respuesta autoinmune mediante la producción de anticuerpos que reaccionan de forma cruzada con dichos antígenos «reconocidos» de manera incorrecta como componentes estructurales del glomérulo.

Los hallazgos anatomopatológicos en la GN por infecciones crónicas son similares a los observados en la GN membranoproliferativa, la GN membranosa o la GN postestreptocócica. Las manifestaciones clínicas son las propias del síndrome nefrítico agudo (sedimento urinario activo con hematuria, proteinuria y cilindros granulares y/o de hematíes, edema, hipertensión) o síndrome nefrótico (proteinuria, edema, hipoalbuminemia). Los niveles séricos de complemento C3 y CH₅₀ suelen estar disminuidos debido a la activación de la vía clásica del complemento.

En la **nefropatía asociada al VIH** se ha demostrado que la infección viral directa de las nefronas puede deberse a que las células renales expresan diferentes receptores de quimiocinas linfocíticas que son esenciales y facilitan la invasión viral. La expresión renal de infección por VIH es muy variable y comprende lesión por inmunocomplejo y efecto citopático directo. La lesión histopatológica típica es una *glomerulosclerosis segmentaria y focal*. En la era de la terapia antirretroviral, el descenso de la mortalidad por enfermedad por VIH ha condicionado un mayor diagnóstico de trastornos renales como complicaciones importantes a largo plazo en los niños que han sobrevivido a una infección perinatal por VIH.

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es un problema de salud pública mundial. Se estima que hay más de 350 millones de portadores del VHB en el mundo.

La erradicación rápida de cualquier infección antes de que produzca una lesión glomerular grave suele dar lugar a la resolución de la glomerulonefritis asociada a infecciones crónicas. Se han descrito casos de evolución hacia la insuficiencia renal terminal, pero son infrecuentes. La resolución espontánea de la infección por hepatitis B es frecuente en los niños (30-50%) y da lugar a la remisión de la glomerulonefritis. El uso generalizado de las vacunas contra la hepatitis B ha disminuido la incidencia de enfermedades renales relacionadas con el virus de la hepatitis B. Además, con la nueva disponibilidad de antivirales de acción directa para el virus de la hepatitis C se puede lograr una remisión satisfactoria e incluso la regresión de las lesiones glomerulares si se inicia el tratamiento en una etapa temprana. De forma similar, en pacientes con nefropatía asociada al VIH, varios estudios clínicos han demostrado la mejoría global de la función renal con la instauración precoz del tratamiento antirretroviral.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

538.2 Glomerulonefritis asociada al lupus eritematoso sistémico

Prasad Devarajan

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria crónica que se caracteriza por fiebre, pérdida de peso, dermatitis, alteraciones hematológicas, artritis y afectación de corazón, pulmones, sistema nervioso central y riñones (v. cap. 183). Aunque el LES es menos frecuente en los niños, la afectación renal (nefritis lúpica) es más frecuente y es más grave que la observada en los adultos. La nefritis lúpica es la causa más importante de morbilidad y mortalidad del LES.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

El sello distintivo del LES es la producción anómala de autoanticuerpos patogénicos contra autoantígenos como el ADN (anticuerpo contra el ADN de doble cadena [anti-ADNdc]) y las proteínas nucleares (anticuerpos anti-nucleares), impulsados por la desregulación inmunológica y la pérdida de autotolerancia. Los complejos antígeno-anticuerpo se acumulan en pequeños vasos de muchos órganos, donde provocan una respuesta inflamatoria local al activar las vías del complemento y al unirse a los receptores Fc. La nefritis

lúpica es el resultado del depósito de inmunocomplejos circulantes, así como de la unión directa de autoanticuerpos a componentes glomerulares con la consiguiente estimulación del complemento.

La biopsia renal y la evaluación de la histopatología renal siguen siendo las pruebas de referencia para establecer el diagnóstico de nefritis por LES y determinar los regímenes terapéuticos. La clasificación de la nefritis lúpica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se ha utilizado en ensayos clínicos desde 1980 y se basa en una combinación de las alteraciones encontradas con microscopía óptica, de inmunofluorescencia y electrónica. En la **nefritis lúpica clase I de la clasificación de la OMS** (nefritis lúpica mesangial mínima) no se observan alteraciones histológicas mediante microscopía óptica, pero sí depósitos mesangiales de inmunoglobulina mediante microscopía electrónica y de inmunofluorescencia. En la **nefritis lúpica clase II de la OMS** (nefritis mesangial proliferativa) se observa hipercelularidad mesangial e incremento de la matriz mesangial junto a depósitos mesangiales de inmunoglobulina y complemento mediante microscopía óptica.

Las **nefritis lúpicas clase III y clase IV de la OMS** son lesiones interrelacionadas que se caracterizan por lesiones mesangiales y endocapilares. La nefritis clase III se define por una afectación glomerular <50% mientras que en la clase IV la afectación glomerular es ≥50%. Los depósitos de inmunoglobulinas están presentes en las zonas mesangiales y subendoteliales. Un sistema de subclasiación basado en si las lesiones glomerulares son segmentarias (afectación <50% del penacho glomerular) o globales (afectación ≥50% del penacho glomerular) ayuda a determinar el grado de gravedad de la lesión proliferativa. El sistema de clasificación de la OMS también define si existe un predominio de la enfermedad crónica frente a la enfermedad activa. La lesión crónica provoca esclerosis glomerular y se cree que es consecuencia de una enfermedad proliferativa relevante en la clase III y IV. Otros signos de enfermedad activa son el engrosamiento de las paredes capilares secundario a depósitos subendoteliales (que provocan las lesiones características en asas de alambre), la necrosis y la formación de semilunas. La nefritis tipo IV de la OMS está asociada a un peor pronóstico, aunque puede ser tratada con éxito con tratamiento inmunosupresor intensivo.

La **nefritis clase V de la OMS** (nefritis lúpica membranosa) pocas veces es una lesión aislada y es semejante a la nefropatía membranosa idiopática con depósitos inmunes subepiteliales. Con frecuencia, esta lesión se combina con una nefritis proliferativa clase III o clase IV y, si la lesión membranosa está presente en >50% del glomérulo, se adjudican ambas clases. Este sistema de clasificación también identifica casos con combinaciones de lesiones mixtas de las clases III, IV y V, lo que permite tratar a los pacientes de forma más apropiada.

Un nuevo esquema de clasificación propuesto en 2004 por la International Society of Nephrology y la Renal Pathology Society difiere sobre todo en su subclasiación de la clase IV en lesiones difusas segmentarias y globales (**tabla 538.1**). Aunque el esquema más reciente es ampliamente preferido, debe señalarse que la mayoría de los resultados disponibles de los ensayos clínicos se basan en la clasificación de la OMS.

La transformación de la lesión histológica de una clase a otra es frecuente y es más probable en los pacientes sin tratamiento adecuado, que por lo general progresan a una lesión histológica más grave.

La microscopía de inmunofluorescencia es un componente esencial de la evaluación anatomicopatológica. La nefritis lúpica se caracteriza por el depósito granular de todos los isótipos de inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA), así como del complemento (C3, C4 y C1q) en el mesangio glomerular y las paredes capilares. Este patrón de depósitos inmunes glomerulares extensos se conoce como tinción inmune completa y es diagnóstica de la nefritis lúpica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes infantiles con LES son adolescentes de sexo femenino (la proporción entre mujeres y hombres es de 5:1), y se presenta con manifestaciones extrarrrenales. El riesgo relativo de LES es de 3 a 7 veces mayor en las mujeres asiáticas, afroamericanas e hispanas en comparación con las mujeres caucásicas. La nefritis lúpica en las poblaciones afroamericanas e hispanas también muestra típicamente un incremento en la gravedad y un peor pronóstico. La nefritis lúpica afecta al 80% de los pacientes pediátricos con LES y, aunque normalmente se manifiesta durante el primer año de vida después del diagnóstico, puede hacerlo a lo largo de toda la evolución de la enfermedad. Los hallazgos clínicos observados en los pacientes con las formas más leves de nefritis lúpica (todos los de clase I y II y algunos casos de clase III) son hematuria, una función renal normal y proteinuria <1 g/24 h. Algunos pacientes con nefritis lúpica clase III y todos los de clase IV presentan hematuria y proteinuria, sedimento urinario activo con cilindros celulares, hipertensión, disminución de la función renal, síndrome nefrótico o lesión renal aguda. El análisis de orina no suele ser

Tabla 538.1 Clasificación de la nefritis lúpica

CLASE	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
I. NL mesangial mínima	Ausencia de hallazgos renales
II. NL mesangial proliferativa	Nefropatía clínica leve; sedimento urinario mínimamente activo; proteinuria leve o moderada (nunca nefrótica), pero puede presentar serología activa
III. NL proliferativa focal con <50% de los glomérulos afectados A. Activa A/C. Activa y crónica C. Crónica	Cambios del sedimento más activos; a menudo serología activa; aumento de proteinuria (>25% nefrótica); puede haber hipertensión; algunos evolucionan al patrón de clase IV; las lesiones activas precisan tratamiento, las crónicas no
IV. NL proliferativa difusa (>50% de los glomérulos afectados); todos los casos pueden ser con afectación segmentaria o global (S o G) A. Activa A/C. Activa y crónica C. Crónica	En la mayoría hay afectación renal grave con sedimento activo, hipertensión, proteinuria intensa (síndrome nefrótico frecuente), a menudo con disminución de la filtración glomerular; serología sumamente activa. Las lesiones activas precisan tratamiento
V. Glomerulonefritis lúpica membranosa	Proteinuria significativa (a menudo nefrótica) con serología lúpica menos activa
VI. NL esclerosante avanzada	Glomerulosclerosis mayor del 90%; ningún tratamiento previene la insuficiencia renal

NL, nefritis lúpica.

De Appel GB, Radhakrishnan J: Glomerular disorders and nephrotic syndromes. En Goldman L, Schafer AI, editors: *Goldman's Cecil medicine*, 24/e, St. Louis, 2012, Saunders, Table 123-7.

normal en los pacientes con nefritis lúpica proliferativa. Los pacientes con nefritis clase V suelen presentar un síndrome nefrótico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de LES se confirma mediante la detección de anticuerpos antinucleares circulantes (ANA) y la demostración de anticuerpos que reaccionen con el ADN de doble cadena nativo (anti-ADNdc). Los niveles de C3 y de C4 se encuentran disminuidos en la mayor parte de los pacientes con enfermedad activa. A la vista de la ausencia de una correlación clara entre las manifestaciones clínicas y la gravedad de la afectación renal, estaría indicado practicar una biopsia renal en todos los pacientes con LES que presenten anomalías urinarias, aunque sean menores, u otra evidencia clínica de enfermedad renal. El resultado de la biopsia ayuda a determinar la clasificación, la gravedad, el pronóstico y a seleccionar el tratamiento inmunosupresor adecuado.

TRATAMIENTO

Los niños con LES deberían ser tratados por pediatras con experiencia y especializados en centros con asistencia médica y apoyo psicológico, tanto al paciente como a su familia. En la actualidad, no hay ensayos controlados aleatorizados que indiquen el tratamiento óptimo de la nefritis lúpica en niños. Los tratamientos actuales se basan en gran medida en la histología, la gravedad clínica y las lecciones aprendidas de los ensayos clínicos en adultos con nefritis lúpica. La inmunosupresión sigue siendo la piedra angular del tratamiento. El objetivo del tratamiento inmunosupresor en la nefritis lúpica es conseguir la remisión clínica, definida por la normalización de la función renal y la proteinuria, y la remisión serológica, definida como la normalización de los anticuerpos anti-ADN y de los niveles de C3 y C4. El tratamiento se inicia en todos los pacientes con 1-2 mg/kg/día de prednisona, repartida en dosis, seguida de una pauta lenta descendente de los esteroides

durante 4-6 meses que se inicia 4-6 semanas después de alcanzar la remisión serológica.

En los pacientes con formas más graves de nefritis (clases III y IV de la OMS) se requieren regímenes inmunosupresores más agresivos, ya que el tratamiento exclusivo con corticoides es insuficiente para inducir la remisión. En general, estos regímenes están separados en dos fases, una fase de inducción y una fase de mantenimiento. El tratamiento de inducción más empleado ha sido la infusión de 500-1.000 mg/m² de ciclofosfamida i.v. durante 6 meses consecutivos. También se utiliza conjuntamente con los corticoides orales, un pulso intravenoso de metilprednisolona (1.000 mg/m²). El tratamiento de mantenimiento consistía anteriormente en infusiones adicionales de ciclofosfamida (Cytoxan) cada 3 meses durante 18 meses, lo que reducía el riesgo de disfunción renal progresiva. La ciclofosfamida presenta como efectos secundarios graves infecciones, caída del cabello, cistitis hemorrágica e insuficiencia gonadal.

Como tratamiento de inducción alternativo, en los estudios clínicos llevados a cabo en adultos y en niños, el micofenolato de mofetilo logró la misma eficacia o incluso superior para el tratamiento de inducción que la ciclofosfamida y su consideración está aumentando en los niños a una dosis de 600 mg/m² por dosis, dos veces al día. El tratamiento de mantenimiento con micofenolato de mofetilo o azatioprina es tan eficaz como la ciclofosfamida intravenosa, pero con efectos adversos menos graves. El micofenolato de mofetilo parece ser particularmente más eficaz que la ciclofosfamida en afroamericanos. Los principales efectos secundarios del micofenolato de mofetilo son diarrea, leucopenia y teratogenicidad. La azatioprina, a una dosis única diaria de 1,5-2 mg/kg, puede usarse como fármaco ahorrador de corticoides en los pacientes con nefritis lúpica de clase I o II de la OMS.

El rituximab, un anticuerpo monoclonal químérico específico del antígeno CD20 humano, es una alternativa que ha demostrado inducir remisión en adultos y niños con nefritis lúpica proliferativa refractaria al tratamiento con corticoides y otros inmunosupresores. El rituximab se utiliza cuando se demuestra resistencia al tratamiento convencional. La plasmáferesis no es eficaz en la nefritis lúpica, a menos que esta se acompañe de púrpura trombocitopénica trombótica o enfermedad asociada a anticuerpos antineutrófilos citoplasmáticos. Entre los tratamientos nuevos se incluye el belimumab, un anticuerpo monoclonal completamente humanizado contra la proteína transmembrana de tipo II que actúa sobre la supervivencia normal y la diferenciación de los linfocitos B, y que ha sido aprobado por la FDA para su uso en el LES. Su cometido en la nefritis lúpica, combinado con otros tratamientos o reemplazándolos, exige la realización de estudios adicionales.

El tratamiento óptimo para la nefritis lúpica clase V sigue siendo incierto. Por un lado, el bajo riesgo de progresión a enfermedad renal terminal cuando se compara con las formas proliferativas de nefritis lúpica ha fomentado un enfoque menos agresivo. Por otro lado, los pacientes con síndrome nefrótico no controlado debido a la nefritis lúpica clase V tienen un alto riesgo de morbilidad y pueden requerir una inmunosupresión más agresiva.

La hidroxicloroquina se prescribe en la mayoría de los pacientes con LES para las manifestaciones extrarrenales, pero parece tener un efecto beneficioso en el mantenimiento de la remisión en la nefritis lúpica. Constituye una elección razonable, dado su bajo perfil de efectos adversos. Otros tratamientos complementarios importantes para disminuir la progresión de la enfermedad renal a largo plazo son la utilización de antihipertensivos para tratar intensivamente la hipertensión, así como la administración de fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina).

PRONÓSTICO

En conjunto, la supervivencia renal (definida como nefropatía crónica sin necesidad de tratamiento para una nefropatía terminal) se consigue en el 80% de los pacientes una vez transcurridos 10 años desde el diagnóstico de nefritis lúpica. Los pacientes que poseen un riesgo más elevado de progresar hacia la insuficiencia renal terminal son los que padecen nefritis lúpica proliferativa difusa o clase IV de la OMS, mala función renal en el momento de la presentación o proteinuria en rango nefrótico de forma persistente. Los efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor crónico, así como la posibilidad de recidiva de la enfermedad son riesgos que se deben tener presentes de por vida. Es importante la vigilancia estrecha para detectar la recidiva de la enfermedad y garantizar así un pronóstico renal favorable. Hay

que prestar una atención especial para intentar disminuir los efectos secundarios del tratamiento esteroideo crónico, como la infección, la osteoporosis, la obesidad, el retraso del crecimiento, la hipertensión y la diabetes mellitus. Los pacientes precisan asesoramiento sobre el riesgo de padecer neoplasias malignas o infertilidad, que puede estar aumentado en los que reciben una dosis acumulada >20 g de ciclofosfamida u otro tratamiento inmunosupresor.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

538.3 Nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein

Prasad Devarajan

La púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) es una vasculitis sistémica idiopática mediada por inmunocomplejos asociada al depósito de IgA en las paredes de vasos sanguíneos de pequeño calibre. La terminología actual para la PHS es vasculitis por IgA. Es la vasculitis de pequeño vaso más frecuente en niños, con un pico de incidencia en la infancia temprana (4 a 6 años). El 90% de los casos se produce en niños, y aproximadamente la mitad de los casos van precedidos de una infección de las vías respiratorias superiores. Se caracteriza por la aparición de una erupción purpúrica que con frecuencia se acompaña de artritis y dolor abdominal (v. cap. 192.1). Alrededor del 50% de los pacientes con PHS desarrolla manifestaciones renales, que pueden variar desde una glomerulonefritis progresiva con hematuria microscópica asintomática hasta una glomerulonefritis progresiva grave. La nefritis de la PHS comparte una patogenia similar y una histología renal casi idéntica con la nefropatía por IgA. Aunque ambas son consideradas como entidades distintas, muchos consideran la nefritis de la PHS y la nefropatía IgA como parte del mismo espectro clínico, y la nefropatía IgA como una de las secuelas de la nefritis de la PHS.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La patogenia de la nefritis de la PHS puede estar mediada por depósitos de inmunoglobulina A (IgA) polimérica en los glomérulos. Esto es similar al mismo tipo de depósitos de IgA observados en los vasos sistémicos de pequeño calibre en la PHS, principalmente los de la piel y el intestino. Los estudios han identificado una glicosilación defectuosa de la región bisagra de IgA1 en pacientes con nefritis por PHS y nefropatía por IgA. El reconocimiento de la región bisagra expuesta de IgA1 por los autoanticuerpos que se presentan naturalmente lleva a la formación de inmunocomplejos que se depositan en el mesangio glomerular. Cualquier infección de la mucosa o antígeno alimentario puede desencadenar el aumento de la producción de IgA1 patógena. Los inmunocomplejos IgA se depositan en todo el cuerpo y activan las vías que conducen a la vasculitis necrosante. Una biopsia de piel muestra characteristicamente vasculitis leucocitoclástica con depósito de IgA, C3 y fibrina. Los hallazgos glomerulares pueden ser indistinguibles de los de la nefropatía por IgA. Los depósitos de IgA patognomónicos se detectan mediante inmunofluorescencia, como la inmunoglobulina predominante en el mesangio glomerular. Histológicamente es posible observar una extensa variedad de lesiones glomerulares que van desde una proliferación mesangial y endocapilar leve hasta cambios necróticos y en semiluna por proliferación extracapilar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS

La tétrada clásica de la nefritis de la PHS incluye una púrpura palpable, artritis o artralgia, dolor abdominal y evidencia de enfermedad renal. Estas manifestaciones pueden desarrollarse en un periodo de días a semanas y pueden variar en su orden de presentación. Cabe destacar que no todas las manifestaciones de la tétrada están presentes en todos los pacientes. Por lo general, la nefritis que acompaña a la PHS aparece tras la erupción cutánea semanas o incluso meses después de que las manifestaciones iniciales extrarrenales se hayan resuelto. La nefritis puede manifestarse al inicio de la enfermedad, pero muy pocas veces se manifiesta antes de la erupción cutánea. En aproximadamente un 50% de los casos de PHS se produce algún grado de afectación renal, más frecuentemente en niños (los mayores de 8 años presentan un riesgo 3 veces mayor de afectación renal). La mayor parte de los pacientes (80%) presentan inicialmente tan solo una afectación renal leve, principalmente hematuria microscópica aislada sin proteinuria significativa. Aproximadamente el 20% de los pacientes pueden presentar una afectación

renal grave, con un cuadro agudo grave combinado nefrítico y nefrótico (hematuria, hipertensión, insuficiencia renal, proteinuria significativa y síndrome nefrótico). Los niños mayores y (los adultos) presentan un mayor riesgo de mayor gravedad en la afectación. La afectación renal leve inicial también puede progresar a una nefritis más grave a pesar de que el resto de las manifestaciones de la PHS desaparezcan. La gravedad de las manifestaciones sistémicas no está correlacionada con la de la nefritis. La mayor parte de los pacientes que desarrollan nefritis presenta anomalías urinarias al mes y casi todos tienen anomalías a los 3-6 meses del inicio de la PHS. Por consiguiente, debe efectuarse un análisis de orina semanal durante este periodo de enfermedad clínica activa y a continuación mensualmente durante 6 meses más. Si todos son normales es improbable que aparezca una nefritis. Si junto con la hematuria se detecta proteinuria, insuficiencia renal o hipertensión, está indicado remitir al paciente a un pediatra especialista en nefrología. La proteinuria significativa (proteína >1 g/día en orina o proporción de proteína en orina/creatinina >1,0), la hipertensión significativa o la creatinina sérica elevada en niños con nefritis por PHS son indicaciones para una biopsia renal.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

El pronóstico de la nefritis de la PHS es excelente en la mayoría de los pacientes. La resolución espontánea y total de la nefritis acontece de forma característica en los pacientes con manifestaciones leves al inicio (hematuria aislada con proteinuria no significativa). Sin embargo, estos pacientes pueden progresar a una afectación renal grave, incluido el desarrollo de insuficiencia renal crónica. Los pacientes con síndrome nefrótico o nefrítico agudo al inicio tienen un pronóstico reservado, en especial si en la biopsia renal se observa que presentan simultáneamente necrosis o cambios semilunares considerables. Sin tratamiento, el riesgo de enfermedad renal crónica, incluida la enfermedad renal terminal, es del 2-5% en todos los pacientes con PHS y casi del 50% en aquellos con las características clínicas e histológicas más graves.

No existen estudios clínicos aleatorizados convincentes ni guías basadas en la evidencia para el tratamiento de la nefritis de la PHS. En particular, ningún estudio ha demostrado que el uso inmediato de una pauta breve (semanas) de corticoides orales tras el inicio tenga un efecto favorable sobre el desarrollo posterior o la gravedad de la subsiguiente afectación renal. Se ha propuesto la amigdalectomía como una intervención adecuada para la nefritis de la PHS, pero parece que no tiene ningún efecto apreciable sobre las consecuencias renales. La nefritis de la PHS leve no requiere tratamiento ya que, por lo general, se resuelve de forma espontánea.

La eficacia del tratamiento de la PHS moderada o grave, que tiene bajas probabilidades de progresar hacia insuficiencia renal crónica, es más difícil de valorar. Algunos estudios no comparativos señalan un efecto beneficioso del tratamiento inmunosupresor intensivo (pautas prolongadas a dosis elevadas de corticoides con azatioprina, micofenolato de mofetilo o ciclofosfamida) en los pacientes con factores pronósticos desfavorables en la biopsia renal; según los controles históricos, dichos pacientes tienen un riesgo alto de progresión a enfermedad renal crónica. En casos anecdóticos de tratamiento de pacientes de alto riesgo con plasmáferesis o rituximab se han logrado efectos beneficiosos. Es difícil equilibrar la ausencia de datos controlados con los efectos adversos notorios de los tratamientos intensivos en los pacientes con factores pronósticos renales desfavorables. El tratamiento intensivo con monitorización cuidadosa es razonable en los pacientes con la nefritis de la PHS más grave (>50% con presencia de semilunas en la biopsia). Un enfoque frecuente en niños con compromiso renal clínico grave (proteinuria en rango nefrótico, creatinina sérica elevada, hipertensión) es el uso de prednisona oral (1 mg/kg por día durante 3 meses), junto con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, seguido de azatioprina o micofenolato de mofetilo si persiste el compromiso clínico grave. Para los niños con manifestaciones histológicas graves (semilunas en >50% glomérulos), se puede considerar el tratamiento con pulsos de metilprednisolona por vía intravenosa durante 3 días, seguido de una combinación de prednisona oral (durante 3 meses) y azatioprina o micofenolato de mofetilo (tratamiento prolongado). Para los niños con la histología más grave (semilunas en >75% de glomérulos) y una insuficiencia renal progresiva se pueden considerar los corticoides intravenosos más la plasmáferesis. Si se produce la progresión a una enfermedad renal en fase terminal, el tratamiento de elección es el trasplante renal. El depósito de IgA en el riñón transplantado es frecuente, pero la mayoría de los casos son subclínicos y la supervivencia general del injerto es similar a la de otros receptores de trasplantes renales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

538.4 Enfermedad de Goodpasture

Prasad Devarajan

La enfermedad de Goodpasture es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia de hemorragia pulmonar, glomerulonefritis rápidamente progresiva y niveles elevados de anticuerpos anti-membrana basal glomerular. La enfermedad se debe a la agresión de estos órganos por anticuerpos dirigidos contra epitopos específicos del colágeno tipo IV de la membrana basal alveolar en el pulmón y de la membrana basal glomerular (MBG) en el riñón. Un cambio conformacional adquirido en el dominio no colágeno 1 de la cadena alfa 3 del colágeno tipo IV conduce a la producción de autoanticuerpos patológicos. La alta afinidad de estos anticuerpos por la MBG produce la característica enfermedad renal rápidamente progresiva. La infusión de anticuerpos anti-MBG humanos en animales reproduce la glomerulonefritis rápidamente agresiva, confirmando la alta patogenicidad de estos anticuerpos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la biopsia renal de la mayoría de los pacientes se observa glomerulonefritis con semilunas. La microscopia de inmunofluorescencia revela un depósito lineal continuo patognomónico de inmunoglobulina G a lo largo de la MBG (fig. 538.1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Goodpasture es infrecuente en la infancia. Los pacientes suelen presentarse con hemoptisis secundaria a hemorragia pulmonar, que puede ser mortal. Las manifestaciones renales simultáneas incluyen una glomerulonefritis aguda con hematuria, sedimento urinario nefrítico con cilindros celulares, proteinuria e hipertensión, que habitualmente progresan con rapidez. La insuficiencia renal suele desarrollarse al cabo de varios días o semanas de la manifestación clínica de la enfermedad. Aunque puede haber fiebre, suelen estar ausentes otras manifestaciones sistémicas como el malestar o la artralgia; su presencia debe hacer sospechar que se trata de una vasculitis sistémica. *De forma menos frecuente, los pacientes presentan una nefritis anti-MBG que se manifiesta como una glomerulonefritis rápidamente progresiva aislada sin hemorragia pulmonar.* Prácticamente en todos los casos existen anticuerpos séricos anti-MBG en el suero y/o en el riñón, y niveles séricos de C3 normales. Los valores de anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos (ANCA) pueden estar elevados en el 10-40% de los pacientes, junto con el de anticuerpos anti-MBG; estos pacientes doblemente positivos para estos autoanticuerpos presentan manifestaciones iniciales más graves. En general, los títulos de anticuerpos anti-MBG están correlacionados con la gravedad de la afectación renal. Sin embargo, se debe realizar una biopsia renal (a menos que esté contraindicada), ya que la precisión de la serología anti-MBG es variable y la biopsia renal proporciona información histológica adicional que puede guiar el tratamiento.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico se establece ante la presencia de un cuadro clínico de hemorragia pulmonar y glomerulonefritis aguda, presencia de anticuerpos séricos contra la MBG (anti colágeno tipo IV en MBG) y hallazgos característicos en la biopsia renal. Es importante descartar otras enfermedades que pueden

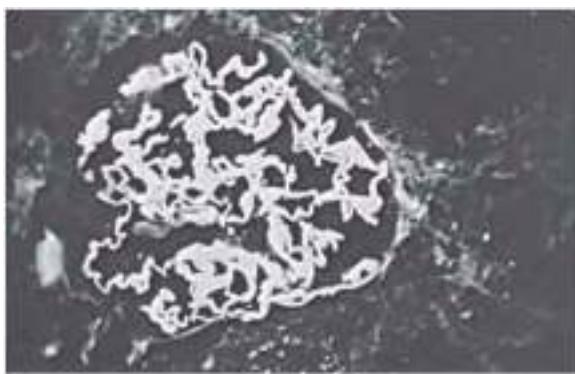


Fig. 538.1 Imagen con microscopia de inmunofluorescencia que demuestra el patrón de tinción lineal continua de inmunoglobulina G en la membrana basal glomerular en la enfermedad de Goodpasture ($\times 250$).

originar un **síndrome pulmonar-renal**, como el lupus eritematoso sistémico, la púrpura de Henoch-Schönlein, la embolia pulmonar asociada a síndrome nefrótico y la vasculitis asociada a ANCA (como la granulomatosis con poliangitis o la poliangitis microscópica). Estas enfermedades se excluyen ante la ausencia de otros síntomas característicos, la biopsia renal y los estudios serológicos para anticuerpos antinucleares (ANA), anti-ADN y anti citoplasma de neutrófilo (ANCA).

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

El pronóstico de la enfermedad de Goodpasture sin tratamiento es desfavorable. El tratamiento debe iniciarse de manera urgente tan pronto como se sospeche el diagnóstico. La instauración precoz de plasmaféresis, dosis altas intravenosas de metilprednisolona y ciclofosfamida a menudo induce la remisión y mejora la supervivencia. El tratamiento inicial con plasmaféresis elimina los anticuerpos anti-MBG circulantes, y la inmunosupresión inicial con corticoides y ciclofosfamida inhibe la producción continua de anticuerpos. El rituximab puede utilizarse como sustituto en los casos en que se produzca toxicidad por ciclofosfamida. El tratamiento inicial está guiado por la respuesta clínica y los títulos seriados de anticuerpos anti-MGB. Los estudios retrospectivos de cohortes sugieren que, si esta combinación de tratamientos se inicia de manera precoz, la mayoría de los pacientes tendrán un buen resultado renal. Sin embargo, una presentación inicial con oligoanuria, una alta proporción de semilunas o insuficiencia renal que requiera diálisis predice un empeoramiento de las tasas de supervivencia renal y de los pacientes. Después de la inducción de la remisión se continúa el tratamiento de mantenimiento con dosis menores de prednisona y azatioprina (o micofenolato de mofetilo) durante 6-9 meses. Sin embargo, los pacientes que sobreviven a la hemorragia pulmonar aguda y a la glomerulonefritis rápidamente progresiva pueden aún progresar a insuficiencia renal terminal a pesar del tratamiento inmunosupresor en curso. Para los pacientes que progresan, el trasplante de riñón es el tratamiento de elección. La recaída y la enfermedad recurrente después del trasplante renal son poco frecuentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

538.5 Síndrome hemolítico-urémico

Prasad Devarajan

El síndrome hemolítico-urémico (SHU) es una de las causas más frecuentes de insuficiencia renal aguda extrahospitalaria en los niños pequeños. Es la forma más frecuente de **microangiopatía trombótica** (MAT) en niños. Como el resto de MAT, el SHU se caracteriza por la triada de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal. El SHU tiene síntomas en común con la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) (v. cap. 511.5). La etiología y la fisiopatología de las formas de SHU más frecuentes definen con claridad el SHU típico de la infancia como una entidad independiente de la PTT idiopática.

ETIOLOGÍA

Las distintas etiologías del SHU y otras microangiopatías trombóticas relacionadas permiten clasificarlo en inducido por infecciones, genético, inducido por fármacos y SHU asociado a enfermedades sistémicas, caracterizado por lesión microvascular (v. tabla 538.1). La forma más frecuente de SHU se debe a *Escherichia coli* productor de toxina Shiga (STEC), causante de una enteritis aguda prodrómica habitualmente denominada SHU-STEC o **SHU asociado a diarrea**. En el subcontinente asiático y el sur de África, la causa es la toxina de la *Shigella dysenteriae* tipo I, mientras que en los países occidentales es con frecuencia *E. coli* productor de verotoxina o de una toxina parecida a Shiga. El SHU-STEC representa alrededor del 90% de todos los casos de SHU en la infancia.

Existen varios serotipos de *E. coli* productores de verotoxina; el más frecuente en Europa y América es el serotipo O157:H7. Una epidemia a gran escala de SHU en Europa fue causada por el serotipo O104:H4. El reservorio de *E. coli* productor de verotoxina es el aparato intestinal de los animales domésticos, por lo general, las vacas. La enfermedad se transmite habitualmente por consumo de carne medio cruda, leche no pasteurizada (cruda) o sidra. Los brotes epidémicos suelen producirse tras la ingesta de hamburguesas contaminadas medio crudas o de otros alimentos con contaminación cruzada preparados sobre tablas de cortar sin lavar en los restaurantes de comida rápida. También se han descrito brotes asociados al suministro de agua municipal, granjas escuela, el baño en piscinas, estanques o lagos contaminados, así como tras el consumo de queso, lechuga o

Tabla 538.2	Clasificación actual de los síndromes hemolíticos-urémicos y microangiopatías trombóticas
SHU ASOCIADO A DIARREA	<ul style="list-style-type: none"> • STEC (<i>Escherichia coli</i> O157:H7) • STEC (<i>E. coli</i> 0121 y 0104:H4) • No-STEC (<i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1)
SHU SECUNDARIO A INFECCIONES SISTÉMICAS	<ul style="list-style-type: none"> • Neuaminidasa (<i>Streptococcus pneumoniae</i>) • Virus de la inmunodeficiencia humana • Gripe • Virus del herpes humano 6 • Parvovirus B19 • Malaria
SHU ATÍPICO DEBIDO A DESREGULACIÓN DEL COMPLEMENTO	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de factor H (mutaciones, autoanticuerpos) • Deficiencia de factor I (mutaciones) • Factor B (mutaciones con ganancia de función) • Deficiencia de cofactor de membrana (MCP) (mutaciones) • Deficiencia de C3 (mutaciones, autoanticuerpos) • Deficiencia de trombomodulina (mutaciones) • Anticuerpo anti complemento del factor H • Desconocido
PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia hereditaria de ADAMTS13 (mutaciones) • Deficiencia adquirida de ADAMTS13 (mediada por anticuerpos) • Asociado al embarazo • Deficiencia de vitamina B12
INDUCIDO POR FÁRMACOS	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporina • Tacrolimus • Mitramicina • Quinina • Cocaína • Tratamiento con anti factor de crecimiento endotelial vascular
ASOCIADO A ENFERMEDADES SISTÉMICAS	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus eritematoso sistémico • Nefropatías coexistentes • Hipertensión maligna • Neoplasias • Defecto de cobalamina C • Mutación de diacilglicerol cinasa
ASOCIADO A TRASPLANTE	<ul style="list-style-type: none"> • Trasplante de células madre • Trasplante de médula ósea • Renal • Corazón • Intestinal

espinacas crudas contaminadas con toxina (STEC). Con menos frecuencia, el SHU se transmite por contacto de persona a persona en las familias o guarderías. Una infección distinta, aunque infrecuente, que desencadena un SHU es la relacionada con *Streptococcus pneumoniae* productor de neuaminidasa. El SHU, a menudo grave, aparece durante la infección aguda por este microorganismo y se manifiesta de forma típica como neumonía con enfisema. Los pacientes con infección por VIH sin tratamiento o con infección por virus de la gripe también pueden presentar una microangiopatía trombótica similar al SHU o la PTT.

Las formas genéticas del SHU (atípica, no diarreica) son la segunda categoría principal de esta enfermedad (tabla 538.2). Las deficiencias hereditarias de la proteasa de escisión del factor de Von Willebrand (ADAMTS 13) o de los factores H, I o B del complemento pueden producir un SHU. En aproximadamente el 50% de los casos familiares trasmisidos con un patrón autosómico dominante o recesivo clásico mendeliano no se ha identificado un defecto genético específico. Algunos de ellos pueden deberse a mutaciones de la cobalamina C. La mayoría de las formas genéticas carece de un cuadro de diarrea previo. Las formas genéticas del SHU pueden ser indolentes o no remitir una vez que se han manifestado, o pueden presentar un patrón de recaída precipitado por una enfermedad

infecciosa. Esta última característica explica probablemente la asociación de muchos patógenos infecciosos con el SHU, especialmente en artículos publicados antes de conocer la fisiopatología específica de *E. coli* productor de verotoxina y del neumococo productor de neuraminidasa en la producción del SHU.

El SHU puede superponerse a cualquier enfermedad asociada a lesión microvascular, como hipertensión maligna, lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido. También puede ocurrir tras el trasplante de órgano sólido o de médula ósea y desencadenarse por el uso de inhibidores de calcineurina, ciclosporina y tacrolimus en este contexto. Otros medicamentos pueden inducir también el SHU (v. tabla 538.2).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La biopsia renal se realiza solo de forma excepcional porque el diagnóstico de SHU se basa en criterios clínicos. Los riesgos de la biopsia son importantes durante la fase activa de la enfermedad. Los cambios glomerulares tempranos comprenden el engrosamiento de las paredes de los capilares debido a la tumefacción de las células endoteliales o a la acumulación de material fibrilar entre las células endoteliales y la membrana basal subyacente, lo que causa estrechamiento de la luz de los capilares. En los capilares glomerulares se observan habitualmente trombos de fibrina-plaquetas. Los trombos también se observan en las arteriolas aferentes y las arterias pequeñas con necrosis fibrinoide de la pared arterial que conduce a necrosis de la cortical renal debida a oclusión vascular. Los hallazgos tardíos son esclerosis y obsolescencia glomerulares, secundarias a afectación glomerular directa grave o a isquemia glomerular por afectación arteriolar.

PATOGENIA

La lesión microvascular con daño de las células endoteliales es típica de todas las formas de MAT, incluyendo el SHU. En la forma frecuente de SHU asociado a diarrea, los microorganismos enteropáticos producen toxina shiga o verotoxina tipo shiga, muy similar. Estas toxinas se absorben fácilmente a través la mucosa colónica en la circulación sistémica, se unen a las células endoteliales en el glomérulo y en otros lugares y lesionan de forma directa la célula endotelial. La toxina también puede activar directamente la agregación plaquetaria. La lesión mecánica de los hematies que pasan a través de la microvasculatura trombótica produce una anemia no inmune grave con una prueba de Coombs directa negativa. En el SHU asociado a neumococo, la neuaminidasa escinde el ácido siálico en las membranas de las células endoteliales, los hematies y las plaquetas para poner al descubierto el antígeno críptico Thomsen-Friedenreich (T) subyacente. Los anticuerpos de inmunoglobulina M (IgM) endógenos reconocen y reaccionan con el antígeno T para desencadenar hemólisis y anemia con una prueba de Coombs directa positiva.

Las formas familiares recesiva y dominante del SHU, y los déficits hereditarios de ADAMTS 13 y de reguladores de la cascada del complemento predisponen probablemente a los pacientes a desarrollar un SHU, pero en sí mismas no causan la enfermedad, ya que en estos pacientes es posible que el SHU no aparezca hasta el final de la infancia o incluso en la edad adulta. En estos casos, el SHU suele activarse por un episodio desencadenante, como una enfermedad infecciosa. La ausencia de ADAMTS 13 reduce la escisión del factor de Von Willebrand multimérico, lo que incrementa la agregación plaquetaria. El factor H desempeña una función relevante en la regulación del complemento, sobre todo frenando la amplificación y propagación de la activación del complemento. En lugar de resolverse como sucede habitualmente, la lesión endotelial leve puede evolucionar a una microangiopatía agresiva debido a las deficiencias hereditarias de estos factores.

En las formas de SHU, la lesión endotelial arteriolar y capilar en el riñón conduce a una trombosis localizada, en especial en el glomérulo, que origina un descenso directo de la filtración glomerular. La agregación plaquetaria progresiva en las zonas de lesión microvascular da lugar a una trombocitopenia de consumo. La anemia hemolítica microangiopática es consecuencia de la lesión mecánica de los hematies a su paso por la microvasculatura dañada y trombótica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SHU (asociado a diarrea) es más frecuente en niños preescolares y en edad escolar aunque puede aparecer en la adolescencia y en los adultos. El SHU producido por *E. coli* productor de exotoxina se presenta 5-7 días después del inicio de una gastroenteritis con fiebre, vómitos, dolor abdominal y diarrea. Los síntomas intestinales pueden ser graves y precisar ingreso hospitalario o ser relativamente leves y considerarse triviales. La diarrea con frecuencia es sanguinolenta, aunque no siempre. Tras la enfermedad prodromática, la instauración brusca de palidez, debilidad y letargo anuncia el inicio del SHU

y refleja el desarrollo de la anemia hemolítica microangiopática. La oliguria puede comenzar en las primeras fases de la enfermedad, pero puede quedar enmascarada por una diarrea mantenida, ya que la enteritis prodromica se suele solapar al inicio del SHU, sobre todo después de la ingestión de grandes cantidades de toxinas. Por tanto, los pacientes pueden presentar un SHU con deshidratación o con sobrecarga de volumen considerables, dependiendo de si predomina la enteritis o la insuficiencia renal por SHU y del volumen de líquidos administrados.

Los pacientes con SHU asociado a neumococo suelen padecer neumonía, empiema y bacteriemia cuando desarrollan el SHU. El inicio puede ser insidioso en pacientes con formas genéticas de SHU o con SHU desencadenado por diferentes enfermedades, como gastroenteritis o infecciones de las vías respiratorias leves inespecíficas.

El SHU puede ser relativamente leve o progresar a enfermedad multisistémica grave e incluso mortal. La leucocitosis, la enteritis prodromica grave, la hiponatremia y el uso de antibióticos indica una evolución grave, si bien no existen síntomas de presentación fiables capaces de predecir la gravedad del SHU en todos los pacientes. Los pacientes con SHU con afectación leve al inicio pueden manifestar con rapidez complicaciones multisistémicas graves que amenazan la vida. La insuficiencia renal puede ser leve, pero también puede evolucionar con rapidez a insuficiencia renal anúrica u oligúrica grave. La insuficiencia renal que progresa con rapidez combinada con hemólisis grave puede provocar hiperpotasemia potencialmente mortal. La lesión renal aguda grave que requiere diálisis se desarrolla en aproximadamente el 50% de los pacientes con SHU-STEC. La duración de la necesidad de diálisis es por lo general de aproximadamente 2 semanas. La sobrecarga de volumen, la hipertensión y la anemia grave pueden aparecer de forma temprana antes del inicio, y juntas pueden precipitar la insuficiencia cardiaca. La afectación cardiaca directa es infrecuente, pero la pericarditis, la disfunción miocárdica o la arritmia pueden ocurrir sin síntomas predisponentes de hipertensión, sobrecarga de volumen o anomalías electrolíticas.

La mayoría de los pacientes con SHU tiene algún tipo de afectación del sistema nervioso central (SNC). La mayoría presenta manifestaciones leves con irritabilidad, letargo y síntomas inespecíficos de encefalopatía relevantes. La afectación grave del SNC se produce en ≤20% de los casos. Las convulsiones y la encefalopatía significativa son las manifestaciones más frecuentes en los pacientes con afectación grave del SNC y se deben a la isquemia focal secundaria a la trombosis microvascular en el SNC. También se han observado pequeños infartos en el ganglio basal y en la corteza cerebral, pero los accidentes cerebrovasculares extensos y las hemorragias intracraneales son infrecuentes. La hipertensión puede producir encefalopatía y crisis comiciales. Las complicaciones intestinales pueden ser diversas: colitis inflamatoria grave, enteritis isquémica, perforación intestinal, invaginación y pancreatitis. Los pacientes pueden presentar petequias, pero la hemorragia relevante o grave es infrecuente a pesar de la cifra de plaquetas baja.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico se basa en la presencia de anemia hemolítica microangiopática con esquistocitos, trombocitopenia y algún grado de afectación renal. La anemia, que al inicio es leve, progresó rápidamente. La trombocitopenia es un hallazgo constante en la fase aguda, con una cifra de plaquetas de 20.000-100.000/mm³ habitualmente. Los tiempos de tromboplastina y protrombina parcial suelen ser normales. La prueba de Coombs es negativa, excepto en el SHU inducido por neumococo, en el que suele ser positiva. La leucocitosis está presente y es notable. El análisis de orina muestra típicamente hematuria microscópica y escasa proteinuria. La insuficiencia renal puede variar de una elevación moderada de la urea y la creatinina séricas a una insuficiencia renal aguda anúrica.

La etiología del SHU es a menudo clara ante la presencia de una diarrea o de una infección neumocócica previa. La presencia o ausencia de microorganismos enteropáticos productores de toxinas en el coprocultivo solo desempeña un pequeño papel en el diagnóstico del SHU-STEC asociado a diarrea. Solo una pequeña proporción de pacientes infectados por estos microorganismos desarrolla un SHU y el microorganismo que origina el SHU puede eliminarse con rapidez. Por tanto, el coprocultivo con frecuencia es negativo en los pacientes con SHU asociado a diarrea. Si no existen antecedentes de síntomas previos de diarrea o de infección neumocócica, entonces se deben considerar las formas genéticas, ya que estos pacientes están en riesgo de sufrir una recidiva con pronóstico grave y pueden precisar tratamientos diferentes. Es importante tener en cuenta y descartar otras causas de insuficiencia renal aguda asociada a anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, como el lupus eritematoso sistémico, la hipertensión maligna y la trombosis de la vena renal bilateral. La biopsia renal solo está indicada en muy pocos casos.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

En la mayoría de los centros hospitalarios de referencia, el pronóstico agudo, con tratamiento sintomático, del SHU asociado a diarrea tiene una mortalidad <5%. La mitad de los pacientes precisa diálisis durante la fase aguda de la enfermedad. La recuperación del recuento normal de plaquetas suele producirse en primer lugar, seguida de la recuperación renal unos 5 días después y, por último, la resolución de la anemia. La mayor parte recupera completamente la función renal, aunque un 5% de los pacientes que sobreviven dependerá de diálisis, y hasta un 30% sufrirá algún grado de insuficiencia renal crónica. El pronóstico del SHU que no está asociado a diarrea es más grave. El SHU asociado a neumococo aumenta la morbilidad del paciente (> 80% requiere diálisis), con una tasa de mortalidad del 20%. Las formas genéticas familiares de SHU pueden ser enfermedades con un curso progresivo insidioso o recidivante y tener un pronóstico desfavorable. En algunas de estas formas genéticas, identificar déficits de factores específicos permite instaurar tratamientos restitutivos concretos que mejoran el pronóstico.

Las medidas primarias que han mejorado considerablemente el pronóstico agudo en el SHU son el reconocimiento temprano de la enfermedad, la vigilancia de las complicaciones potenciales y el tratamiento de soporte meticuloso. Las medidas de soporte comprenden el tratamiento apropiado de los líquidos y electrolitos, como la corrección del déficit de volumen, el control de la hipertensión y la instauración temprana de la diálisis si el paciente presenta anuria u oliguria considerables, sobre todo con hiperpotasemia. La expansión del volumen intravenoso en las fases iniciales antes de que aparezca la oliguria o anuria puede tener efectos renales protectores en el SHU asociado a diarrea. Por lo general, es necesaria la transfusión de hematíes hasta que la fase activa de la enfermedad se resuelve porque la hemólisis puede ser rápida y recurrente. En el SHU asociado a neumococo se recomienda lavar todos los hematíes administrados antes de la transfusión para eliminar el plasma residual antes de ser transfundidos porque la IgM endógena dirigida contra el antígeno T descubierto puede estar implicada en la patogenia. Por lo general, no se administran plaquetas, independientemente de la cifra de plaquetas, a los pacientes con SHU porque se consumen casi de forma inmediata debido a la activa coagulación y teóricamente pueden empeorar la evolución clínica. A pesar del bajo recuento plaquetario, es muy infrecuente que estos pacientes con SHU sufren hemorragias graves.

No existen pruebas de que los tratamientos dirigidos a detener el proceso de la enfermedad de la forma más frecuente de SHU-STEC asociado a diarrea proporcionen un efecto beneficioso, y algunos pueden ser dañinos. Se ha intentado el uso de anticoagulantes, antiagregantes antiplaquetarios, terapia fibrinolítica, tratamiento con plasma, inmunoglobulinas y antibióticos. El tratamiento anticoagulante, antiplaquetario y la terapia fibrinolítica están específicamente contraindicados porque aumentan el riesgo de hemorragia grave. La antibioterapia para eliminar el microorganismo productor de toxina no se recomienda porque puede provocar un aumento de la liberación de toxina que exacerba potencialmente la enfermedad. El tratamiento temprano de todas las infecciones neumocócicas subyacentes es importante. La experiencia europea con *E. coli* O104:H4 en adultos que fueron tratados con azitromicina demostró una eliminación más rápida del microorganismo. Además, las pruebas in vitro sugieren que el meropenem, la rifaximina y la azitromicina disminuyen la liberación y la expresión de la toxina Shiga. No obstante, en niños con SHU asociado a *E. coli* O157:H7, los antibióticos están todavía contraindicados.

Se ha propuesto la infusión de plasma o la plasmaférésis en los pacientes que sufren manifestaciones graves de SHU, principalmente afectación grave del SNC. No existen datos controlados que demuestren la eficacia de esta medida, y está específicamente contraindicada en aquellos con SHU asociado a neumococos, ya que podría exacerbar la enfermedad. El uso de plasma en el SHU-STEC fue una de las estrategias más importantes durante uno de los brotes de mayor tamaño publicados de SHU-STEC, que ocurrió en Europa en 2011. Este brote se debió a un serotipo infrecuente (O104:H4) que presentaba unos factores de virulencia singulares. Aunque inicialmente se creía que causaba una enfermedad más grave, difería epidemiológicamente de otros serotipos de SHU-STEC al afectar fundamentalmente a adultos sanos, en lugar del patrón habitual de afectación a niños y ancianos. El tratamiento en este brote epidémico consistió en plasmaférésis en la mayoría de los adultos, así como en el uso de ecilizumab.

El ecilizumab es un anticuerpo anti-C5 que inhibe la activación del complemento, una vía que contribuye a la enfermedad activa en algunas formas de SHU familiar atípico; esta vía puede contribuir también al proceso del SHU-STEC. El ecilizumab está aprobado por la FDA para el tratamiento del SHU atípico. Dado el riesgo de enfermedad meningocócica en pacientes con defectos en componentes del complemento terminales,

está recomendado administrar la vacuna meningocócica antes de administrar eculizumab (si el paciente no ha sido inmunizado previamente). Aunque en los primeros artículos se sugería que el eculizumab aportaba beneficios a los pacientes con SHU asociado a diarrea, un análisis sistemático posterior no demostró ningún beneficio con la plasmaféresis o con el eculizumab.

La terapia con plasma puede tener un efecto beneficioso considerable en los pacientes con déficit de ADAMTS 13 o del factor H. También debe considerarse en los pacientes con otras formas genéticas de SHU, como los SHU familiares no definidos (recesivos o dominantes) o los SHU esporádicos pero recurrentes. A diferencia de su uso en el SHU-STEC, el eculizumab puede ser un fármaco prometedor para el tratamiento del SHU atípico, incluido el SHU que aparece después del trasplante renal. Aún está por determinar si debe combinarse con plasma o si debe usarse como tratamiento fundamental del SHU atípico.

La mayoría de los pacientes con formas de SHU asociado a diarrea se recuperan por completo con un riesgo de secuelas pequeño a largo plazo. Sin embargo, es necesario efectuar un seguimiento intensivo de los pacientes con hipertensión, cualquier grado de insuficiencia renal o anomalías residuales persistentes en orina un año después de un episodio de SHU con diarrea (sobre todo proteinuria). Es improbable que los pacientes que se recuperan completamente, sin anomalías residuales persistentes un año después en la orina, manifiesten secuelas a largo plazo. Deben garantizarse exámenes anuales en atención primaria en estos pacientes porque algunos estudios señalan la presencia de secuelas tardías.

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

538.6 Nefropatía tóxica

Prasad Devarajan

La disfunción renal se debe a menudo a la exposición accidental o intencionada a cierto número de agentes diagnósticos, biológicos o terapéuticos que son nefrotoxinas potenciales o reales. Entre los agentes diagnósticos, la **nefropatía inducida por contraste** es una forma frecuente y generalmente reversible de lesión renal aguda que se produce por la administración de medios de radiocontraste en individuos predispuestos. Los agentes de contraste radiológicos yodados son, por lo general, bien tolerados por la mayoría de los pacientes sin consecuencias adversas significativas. Su uso en los pacientes con hipovolemia o con una enfermedad renal crónica subyacente conlleva un riesgo importante de lesión renal aguda con morbilidad y mortalidad importantes. Los agentes de contraste pueden producir vasoconstricción renal, así como lesión directa de las células tubulares. La nefropatía inducida por contraste generalmente se manifiesta como un incremento en la creatinina sérica 1-2 días después de la exposición; la mayoría de los pacientes no presentan oliguria. En la mayoría de los casos, la creatinina sérica se normaliza en los 3-7 días siguientes y el tratamiento es de soporte.

Las nefrotoxinas biológicas abarcan la exposición a venenos de insectos, reptiles, anfibios y una gran variedad de animales marinos. Desafortunadamente, las formas más frecuentes de nefropatía tóxica en niños debidas a la exposición intencionada a fármacos representan cerca del 20% de los episodios de lesión renal aguda en niños y adolescentes. La edad, las patologías subyacentes, los factores genéticos, las dosis de exposición y el uso simultáneo de otros fármacos influyen en la probabilidad de presentar una lesión renal aguda. Un escenario frecuente es el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en niños febriles con deshidratación concomitante. En esta situación, los AINE pueden inhibir la producción de prostaglandinas vasodilatadoras renales, lo que lleva a una disminución de la perfusión renal y a una lesión renal aguda.

En la tabla 538.3 se enumeran los agentes que habitualmente producen lesión renal aguda y algunas de sus manifestaciones clínicas. Los mecanismos de lesión suelen ayudar a explicar la presentación clínica. Sin embargo, la exposición a tóxicos múltiples en pacientes con una historia clínica compleja suele limitar la posibilidad de establecer una causa y un efecto claros. Por ejemplo, la disminución de la diuresis puede ser el síntoma característico de la obstrucción tubular provocada por fármacos como el metotrexato o por otros que producen necrosis tubular aguda, como la anfotericina B o la pentamidina. Por otra parte, la diabetes insípida nefrogénica puede ser la manifestación clínica principal en el caso de fármacos que producen nefritis intersticial, como el litio o el cisplatino. La nefrotoxicidad suele ser reversible si el agente nocivo se elimina con rapidez.

Tabla 538.3 Síndromes renales producidos por nefrotoxinas

SÍNDROME NEFRÓTICO	UROPATÍA OBSTRUCTIVA
Antiinflamatorios no esteroideos	Aciclovir
Compuestos mercuriales	Etilenglicol
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Inhibidores de proteasa
Interferón	Metotrexato
Penicilamina	Metoxiflurano
Sales de oro	Sulfonamidas
DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA	
Anfotericina B	SÍNDROME DE FANCONI
Cisplatino	Aminoglucósidos
Colchicina	Cisplatino
Demeclaciclina	Hierbas chinas (aristolochic)
Litio	Ifosfamida
Metoxiflurano	Lysol
Propoxifeno	Metales pesados (cadmio, plomo, mercurio y uranio)
Vinblastina	Tetraciclina caducada
VASCULITIS RENAL	
Hidralazina	ACIDOSIS TUBULAR RENAL
Isoniazida	Anfotericina B
Otros fármacos causantes de reacciones de hipersensibilidad	Litio
Penicilinas	Plomo
Propiltiouracilo	Tolueno
Sulfonamidas	
MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA	
Anticonceptivos orales	NEFRITIS INTERSTICIAL
Ciclosporina A	Agentes de contraste radiológico
Mitomicina C	Amidopirina
NEFROLITIASIS O NEFROCALCINOSIS	
Alopurinol	Antiinflamatorios no esteroideos
Bumetanida	Cefalosporinas
Etilenglicol	Ciclosporina
Furosemida	Cimetidina
Melamina	Cisplatino
Metoxiflurano	Cobre
Topiramato	Colistina
Vitamina D	Estreptomicina
LESIÓN RENAL AGUDA	
Aciclovir	Etilenglicol
Agentes de contraste radiológico	Fenacetina
Aminoglucósidos	Fenilbutazona
Anfotericina B	Foscarnet
Antiinflamatorios no esteroideos	Gentamicina
Ciclosporina	Hierro
Cisplatino	Indometacina
Etilenglicol	Interferón α
Halotano	Kanamicina
Ifosfamida	Litio
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Manitol
Litio	Mitomicina C
Metales pesados	Neomicina
Metoxiflurano	P-aminosalicilato
Paracetamol	Penicilinas (en especial la meticilina)
Tacrolimús	Pentamidina
Toxinas biológicas (serpiente, araña, abeja, avispa)	Polimixina B
Vancomicina	Rifampicina
	Sales de mercurio
	Sales de oro
	Salicilatos
	Setas venenosas
	Sulfonamidas
	Tacrolimús
	Tetracloroetileno
	Tetracloruro de carbono
	Trimetoprimsulfametoxyzol

Los fármacos potencialmente nefrotóxicos, pero clínicamente necesarios deben utilizarse con precaución. Siempre hay que tener presente la necesidad de prescripción, la posología y determinar las concentraciones del fármaco o la información farmacogenómica. La precaución es especialmente importante en los pacientes con trastornos complejos, como enfermedad renal previa, cardiopatía, diabetes o cirugías complicadas. Cuando sea posible deben considerarse otras modalidades de tratamiento farmacológico. En algunos pacientes, los estudios de imagen, como la ecografía, la gammagrafía o la RM son preferibles a los estudios con contraste. Por otra parte, la expansión adecuada de volumen con o sin la administración de *N*-acetilcisteína puede ofrecer renoprotección cuando los estudios radiológicos con contrastes yodados son imprescindibles. Los fármacos sin efectos conocidos sobre el riñón generalmente pueden sustituir a otros con efectos nefrotóxicos conocidos con igual eficacia clínica. En todos los casos, el uso simultáneo de fármacos con efectos nefrotóxicos debe evitarse siempre que sea posible. El uso de agentes nefrotóxicos representa uno de los pocos factores de riesgo modificables para la lesión renal aguda, y actualmente se dispone de nuevos y prometedores biomarcadores para la detección precoz y la modificación de las lesiones nefrotóxicas. El uso de la historia clínica electrónica para la vigilancia sistemática de la exposición a los medicamentos nefrotóxicos y la lesión renal aguda también puede conducir a reducciones significativas de la lesión renal evitable.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

538.7 Necrosis cortical

Prasad Devarajan

CONTEXTO

La necrosis cortical es una causa infrecuente de lesión renal aguda grave. Esta enfermedad se debe a una lesión isquémica extensa de la corteza renal. La necrosis isquémica se debe a una marcada disminución de la perfusión de la arteria renal como resultado de un espasmo vascular, lesión microvascular o coagulación intravascular. La necrosis cortical es frecuentemente bilateral y extensa, aunque también se han descrito formas focales y parcheadas. La médula, la corteza yuxtaglomerular y un delgado borde de la corteza subcapsular no se ven afectados. Se presenta con más frecuencia en neonatos y en adolescentes en edad fértil.

ETIOLOGÍA

En los recién nacidos, la necrosis cortical se debe generalmente al daño hipóxico o isquémico producido por asfixia perinatal, desprendimiento de placenta o transfusión intergemelar o materno-fetal. También se puede producir tras una trombosis vascular renal o en el contexto de una enfermedad cardíaca congénita grave. Tras el período neonatal, las causas más frecuentes de necrosis cortical en los niños son el shock séptico o un síndrome hemolítico-urémico grave. En adolescentes y mujeres, la necrosis cortical se asocia a complicaciones obstétricas, como muerte fetal intrauterina, desprendimiento de placenta, aborto séptico o embolia de líquido amniótico.

Otras causas menos frecuentes de necrosis cortical son las quemaduras extensas, las mordeduras de serpiente, la endocarditis infecciosa y los fármacos (antiinflamatorios no esteroideos). También se han publicado casos de necrosis cortical renal aguda en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos asociado al lupus eritematoso diseminado.

PATOGENIA

El presunto factor desencadenante en muchos casos es el vasoespasmo intenso de los pequeños vasos. Cuando se prolonga, conduce a la necrosis y trombosis de las arteriolas y glomérulos distales, con la consiguiente necrosis cortical. En el síndrome hemolítico urémico y en el aborto séptico, el daño

endotelial mediado por endotoxinas contribuye a empeorar la trombosis vascular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La necrosis cortical se manifiesta como lesión renal aguda grave en pacientes con cualquiera de los factores predisponentes expuestos con anterioridad. La diuresis se encuentra disminuida y se puede observar hematuria macroscópica y/o microscópica. Con frecuencia, los pacientes desarrollan hipertensión arterial y pueden presentar trombocitopenia como consecuencia del daño microvascular renal.

PRUEBAS RADIOLÓGICAS Y COMPLEMENTARIAS

Los resultados analíticos son compatibles con la lesión renal aguda: nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina elevados, hiperpotasemia y acidosis metabólica. La anemia y la trombocitopenia son frecuentes. La analítica de orina revela hematuria con cilindros granulosos o eritrocitarios y proteinuria.

La ecografía mediante estudio de flujo por Doppler muestra una disminución de la perfusión de ambos riñones. Los riñones se agrandan en las etapas iniciales, pero el tejido cortical se reduce en las etapas posteriores. Las finas calcificaciones corticales (líneas de tranyá) son un signo distintivo radiológico, pero se desarrollan solo 4-5 semanas después de la lesión inicial.

En la gammagrafía renal con radioisótopos se observa descenso de la captación con función renal retrasada o ausente. La gammagrafía renal es la técnica de imagen de elección si la TC con contraste no está disponible o está contraindicada.

TRATAMIENTO

Las piedras angulares del tratamiento de la necrosis cortical renal son restablecer la estabilidad hemodinámica, realizar una diálisis temprana y tratar la causa subyacente. La mayoría de los casos de necrosis cortical renal requieren un tratamiento inicial en un entorno de cuidados intensivos. Siempre que sea posible, es importante tratar la causa subyacente de la necrosis cortical aguda. El tratamiento implica el tratamiento médico de la insuficiencia renal aguda así como la instauración de diálisis cuando sea necesario. El tratamiento sintomático consiste en la reposición de volumen, la corrección de la asfixia y el tratamiento de la sepsis.

PRONÓSTICO

Los factores pronósticos más importantes son la extensión de la necrosis, la duración de la oligoanuria y la gravedad de las condiciones generales asociadas. La tasa de mortalidad de la necrosis cortical renal sin tratamiento es alta, superando el 50%. La iniciación precoz de la diálisis disminuye significativamente la tasa de mortalidad. La mayor parte de los pacientes requiere diálisis durante períodos de tiempo variables pero extensos. El 20-40% de los pacientes logra una recuperación parcial a largo plazo de la función renal, según el volumen de corteza preservado. Todos los pacientes necesitan un seguimiento continuado de insuficiencia renal crónica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

538.8 Coagulopatías y trombocitopenia

Prasad Devarajan

Los trastornos hereditarios o adquiridos de la coagulación (hemofilia, coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia) pueden dar lugar a hematuria macroscópica o microscópica. Sin embargo, en estos casos, la hematuria no suele ser el signo de presentación, sino que es posterior a otras manifestaciones clínicas de la enfermedad (v. caps. 502 a 511).

Capítulo 539

Enfermedad tubulointersticial asociada a hematuria

Prasad Devarajan

La hematuria, macroscópica o microscópica, puede estar asociada a varios trastornos de los túbulos renales y del intersticio (pielonefritis, nefritis tubulointersticial, necrosis papilar, necrosis tubular aguda). Sin embargo, excepto en la necrosis papilar, la hematuria no suele ser la forma de presentación o un factor importante que afecte al manejo o a la evolución clínica (v. caps. 539.2 a 539.4)

539.1 Pielonefritis

Ver el capítulo 553, infecciones del tracto urinario.

539.2 Nefritis tubulointersticial

Prasad Devarajan

Nefritis tubulointersticial (NTI o nefritis intersticial) es el término que se aplica a un conjunto de trastornos caracterizados por la inflamación y el daño al tejido tubulointersticial, que respetan de forma relativa los glomérulos y los vasos sanguíneos. Existen formas primarias que pueden ser agudas o crónicas. La NTI aguda se caracteriza por una respuesta inflamatoria linfocítica aguda extensa y una rápida disminución de la función renal. La NTI crónica generalmente presenta un inicio prolongado y también un infiltrado linfocítico crónico en parches, fibrosis intersticial y un lento deterioro de la función renal. Las formas secundarias de nefritis intersticial pueden estar asociadas a enfermedades glomerulares primarias, así como a enfermedades sistémicas con participación renal.

NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL AGUDA

Patogenia y anatomía patológica

Las alteraciones anatopatológicas características de la NTI aguda son la infiltración linfocitaria extensa del tubulointersticio, el edema intersticial y diferentes grados de necrosis y regeneración tubular. En las NTI secundarias a ciertos fármacos es posible observar una infiltración por eosinófilos, y en ocasiones se encuentran granulomas intersticiales con células gigantes. Los glomérulos normalmente son normales en la NTI primaria. La etiopatogenia de la enfermedad no se conoce con exactitud, pero se postula la participación de un mecanismo inmune mediado por linfocitos T. **Los fármacos son la causa más frecuente de NTI aguda en niños.** Un número elevado de fármacos, especialmente algunos antimicrobianos, antiepilepticos y analgésicos, han sido implicados como agentes etiológicos (tabla 539.1). Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), las penicilinas y las sulfamidas representan la mayoría de los casos. La NTI inducida por fármacos es una reacción idiosincrásica que se produce tan solo en un pequeño subconjunto de pacientes a los que se administra el fármaco, típicamente tras exposiciones repetidas. Las drogas de abuso (incluyendo los cannabinoides sintéticos, sales de baño, éxtasis, esteroides anabólicos, disolventes inhalados, heroína y cocaína) son un problema cada vez más frecuente en ciertas poblaciones. Otras causas de NTI aguda son infecciones, enfermedades glomerulares primarias y enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso sistémico (LES).

Manifestaciones clínicas

La presentación clásica de la NTI aguda incluye la aparición de fiebre, exantema y artralgia, junto a la elevación de la creatinina sérica. La NTI aguda representa aproximadamente el 5% de los casos pediátricos de lesión renal aguda. La tríada clínica completa es típica de la NTI de origen medicamentoso, aunque la mayor parte de los pacientes con NTI aguda no presentan todas

las características típicas. El tipo de exantema, cuando está presente, puede variar de maculopapular a urticarial y a menudo es pasajero. Los pacientes suelen presentar un síndrome constitucional inespecífico compuesto por náuseas, vómitos, fatiga y pérdida de peso. Puede existir lumbaralgia como consecuencia del estiramiento de la cápsula renal secundario a nefromegalia inflamatoria aguda. Cuando la NTI aguda se debe a una enfermedad sistémica como el LES, el cuadro consiste en los síntomas y signos específicos de la enfermedad subyacente. A diferencia de la presentación típica de insuficiencia renal aguda oligúrica que se observa en las enfermedades glomerulares, el 30-40% de los casos de NTI aguda cursa sin oliguria y la hipertensión es menos frecuente. La eosinofilia periférica es un rasgo característico de las NTI de origen medicamentoso. Es típica la presencia de hematuria microscópica, pero no es frecuente la presencia de hematuria significativa o de proteinuria >1,5 g/día. Una excepción la constituyen los pacientes con NTI causada por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que pueden cursar con síndrome nefrótico. En el análisis de orina se pueden encontrar leucocitos y cilindros granulares o hialinos, pero son poco frecuentes los cilindros hemáticos característicos de las enfermedades glomerulares. La presencia de eosinófilos en orina no constituye un signo sensible ni específico, y se detecta tan solo en un 25% de los casos. Debido a la presencia de piuria, el diagnóstico inicial puede ser el de una infección del aparato urinario.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza a partir de los datos clínicos y las pruebas complementarias. La biopsia renal confirma el diagnóstico cuando la etiología o la evolución clínica lo dificultan. Cuando se sospecha una NTI medicamentosa, es esencial realizar una cuidadosa anamnesis que relacione el inicio de la enfermedad con la exposición al fármaco. Debido a la naturaleza inmune de la NTI, los signos o síntomas suelen aparecer 1-2 semanas después de la exposición a dicho fármaco. El uso de antimicrobianos es una causa frecuente de NTI de origen medicamentoso en niños. Los AINE son una causa importante de NTI aguda en los niños y la hipovolemia o la enfermedad renal crónica subyacente aumentan el riesgo. Se deben practicar análisis de orina y monitorizar de manera seriada la creatinina y los electrolitos séricos. La ecografía renal, aunque no aporta información diagnóstica, puede demostrar la presencia de unos riñones ecogénicos y aumentados de tamaño. La retirada de un factor supuestamente lesivo seguida de la mejoría espontánea de la función renal es muy sugerente del diagnóstico, lo que evita realizar más pruebas diagnósticas. La práctica de una biopsia renal puede estar indicada en los casos más graves, en los que la causa no se conoce con exactitud o en los que la función renal se deteriora con rapidez.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento de la NTI aguda comienza con la eliminación del agente o medicamento sospechoso de ser el causante. La mayoría de los pacientes con NTI leve recuperan la función renal cuando el agente desencadenante es retirado. Otro tratamiento incluye cuidados de soporte y va dirigido al control de las complicaciones de la lesión renal aguda, como la hipertotasemia o la sobrecarga de volumen (v. cap. 550.1). La administración de corticoides en las 2 semanas siguientes a la suspensión de la exposición a determinados fármacos lesivos (p. ej., AINE o antibióticos) puede acelerar la recuperación y mejorar el pronóstico a largo plazo en la NTI inducida por fármacos. Las recomendaciones actuales apoyan el uso de la prednisona oral en niños cuya función renal no mejora después de suspender el agente sospechoso. La metilprednisolona intravenosa se utiliza en casos graves. El micofenolato de mofetilo ha mostrado ser beneficioso en los casos que no responden a los corticoides. No está claro si es posible extrapolar este tratamiento a otras causas desencadenantes de este trastorno. El pronóstico es reservado en los pacientes con insuficiencia renal prolongada. Los casos graves de NTI aguda de cualquier etiología pueden progresar hacia formas crónicas de NTI.

NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL CRÓNICA

La causa más frecuente de NTI crónica en los niños es 1) la existencia de una enfermedad urológica congénita subyacente, como uropatía obstructiva o reflujo vesicoureteral, o 2) un trastorno metabólico subyacente que afecta a los riñones (v. tabla 539.1). Algunos fármacos de uso frecuente, como la ciclosporina y el tacrolimus, también producen NTI crónica. La NTI crónica también puede presentarse como enfermedad idiopática, aunque esto es más frecuente en adultos.

La **nephropatía juvenil (NJ)-complejo de enfermedades renales quísticas medulares (CEQM)** constituye un grupo de enfermedades quísticas hereditarias que comparten el mismo fenotipo histológico de NTI crónica. Al menos 20 genes diferentes se han asociado a NJ, y suele heredarse con un patrón autosómico recesivo (tabla 539.2). Estos genes solo definen el 30%

Tabla 539.1 Etiología de la nefritis intersticial**NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA****Fármacos**

- Antimicrobianos
 - Derivados penicilínicos
 - Cefalosporinas
 - Sulfonamidas
 - Trimetoprima-sulfametoazol
 - Ciprofloxacino
 - Tetraciclínas
 - Vancomicina
 - Derivados de la eritromicina
 - Rifampicina
 - Anfotericina B
 - Aciclovir
- Anticonvulsivantes
 - Carbamazepina
 - Fenobarbital
 - Fenitoína
 - Valproato sódico

Drogas de abuso

- Cannabinoides sintéticos
- Sales de baño
- Éxtasis
- Esteroides anabólicos
- Disolventes inhalados
- Heroína
- Cocaína

Otros fármacos

- Aloprinol
- Ácido retinoico todo trans
- Ácido 5-aminosalicílico
- Cimetidina
- Ciclosporina
- Diuréticos
- Escitalopram
- Interferón
- Mesalacina
- Quetiapina
- Olanzapina
- Antiinflamatorios no esteroideos
- Inhibidores de la proteasa
- Inhibidores de la bomba de protones
- Ácido aristolóquico (herba tradicional china)

Infecciones

- Adenovirus
- Bacterias relacionadas con la pielonefritis aguda
- Virus BK
- Brucella
- Especies de estreptococos
- Citomegalovirus
- Virus de Epstein-Barr
- Virus de la hepatitis B
- Histoplasmosis
- Virus de la inmunodeficiencia humana
- Hantavirus
- Leptospirosis
- Toxoplasma gondii

Asociada a otras enfermedades

- Glomerulonefritis (p. ej., lupus eritematoso sistémico)
- Rechazo agudo de trasplante
- Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis

Idiopática**NEFRITIS INTERSTICIAL CRÓNICA****Fármacos y toxinas**

- Analgésicos
- Ciclosporina
- Litio
- Metales pesados

Infecciones (v. nefritis intersticial aguda)

- Causas asociadas a otras enfermedades
 - Metabólicas/hereditarias
 - Cistinosis
 - Oxalosis
 - Enfermedad de Fabry
 - Enfermedad de Wilson
 - Nefropatía de células falciformes
 - Síndrome de Alport
 - Nefronoptisis juvenil/enfermedad quística medular

Inmunológicas

- Lupus eritematoso sistémico
- Enfermedad de Crohn
- Rechazo crónico de trasplante alogénico
- Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis
- Enfermedad antitubular basal

Urológicas

- Válvulas uretrales posteriores
- Síndrome de Eagle-Barrett
- Obstrucción de la unión ureteropélvica
- Reflujo vesicoureteral

Otras causas

- Nefropatía de los Balcanes
- Radiación
- Sarcoidosis
- Neoplasias

Idiopática

de los casos y están descubriendose nuevos genes a un ritmo vertiginoso. Es una enfermedad infrecuente en Estados Unidos, pero, en Europa, la NJ es la causante de un 10-20% de los casos pediátricos de insuficiencia renal terminal (IRT) en niños. Los pacientes con NJ presentan típicamente poliuria, retraso del crecimiento, anemia inexplicable e insuficiencia renal crónica en la infancia tardía o en la adolescencia. Como una ciliopatía, la NJ se asocia a menudo a características como degeneración retiniana, enfermedad hepatobiliar, hipoplasia del vérnix cerebeloso, defectos de lateralidad, trastornos intelectuales y acortamiento de los huesos. Estas características están representadas en una serie de síndromes, entre los que se incluyen el **síndrome de Senior-Løken (retinosis pigmentaria)**, el **síndrome de Joubert**

(**hipoplasia del vérnix cerebeloso; 22 subtipos**), el **síndrome de Bardet-Biedl (trastornos intelectuales, obesidad; 17 subtipos)**, la **distrofia torácica asfixiante de Jeune (acortamiento de huesos largos, estrechamiento de la parrilla costal; 11 subtipos)** y muchas otras. El CEQM es una enfermedad que se hereda con un patrón autosómico dominante y que generalmente se manifiesta en la edad adulta. El **síndrome de nefritis tubulointersticial con uveítis (síndrome de NTIU)** es un síndrome autoinmunitario poco frecuente, que cursa con NTI crónica, uveítis anterior bilateral y granulomas en la médula ósea, y se observa principalmente en mujeres adolescentes. Entre las manifestaciones clínicas se encuentran la fotofobia, dolor ocular y enrojecimiento y deterioro visual. También es posible observar NTI crónica

Tabla 539.2

Resumen de los genes, productos génicos, localización cromosómica, fenotipos, síntomas extrarrenales e interacciones de *NPHP1* a *NPHP18*, *NPHP1L* y *NPHP2L*

GEN (PROTEÍNA)	CROMOSOMA	FENOTIPO (MEDIA DE EDAD CON IRT)	SÍNTOMAS EXTRARRENALES	INTERACCIONES
<i>NPHP1</i> (nefrocistina-1)	2q13	NPHP (13 años)	RP (10%), AOM (2%), SJBT (infrecuente)	Inversina, nefrocistina-3, nefrocistina-4, filamina A y B, tensina, β -tubulina, PTK2B
<i>NPHP2/INVS</i> (inversina)	9q31	NPHP infantil (<4 años)	RP (10%), FH, situs inversus, ECC	Nefrocistina-1, calmodulina, cateninas, β -tubulina, CPA2
<i>NPHP3</i> (nefrocistina-3)	3q22	NPHP infantil y del adolescente	FH, RP (10%), situs inversus, SMK, ECC	Nefrocistina-1
<i>NPHP4</i> (nefrocistina-4)	1p36	NPHP (21 años)	RP (10%), AOM, FH	Nefrocistina-1, BCAR1, PTK2B
<i>NPHP5/IQCB1</i> (nefrocistina-5)	3q21	NPHP (13 años)	Inicio precoz RP	Calmodulina, RPGR, nefrocistina-6
<i>NPHP6/CEP290</i> (nefrocistina-6/CEP290)	12q21	NPHP	SJBT, SMK	FAT4, nefrocistina-5, CC2D2A
<i>NPHP7/GLIS2</i> (nefrocistina-7/GLIS2)	16p	NPHP	—	—
<i>NPHP8/RPGRIP1L</i> (nefrocistina-8/RPGRIP1L)	16q	NPHP	SJBT, SMK	Nefrocistina-1
<i>NPHP9/NEK8</i> (nefrocistina-9/NEK8)	17q11	NPHP infantil	—	—
<i>NPHP10/SDCCAG8</i> (nefrocistina-10/SDCCAG8)	1q43	NPHP juvenil	RP (SLS), BBS-like	OFD1
<i>TMEM67/MKS3/NPHP11</i> (nefrocistina-11/meckelin)	8q22.1	NPHP	SJBT, SMK, FH	SMK1, nefrocistina-1, nefrocistina-4, nefrocistina-6, nesprina-2, TMEM216
<i>TTC21B/JBTS11/NPHP12</i> (nefrocistina-12/IFT139)	2q24.3	NPHP de inicio precoz, NPHP juvenil	DTAJ, SMK, SJBT, BBS-like	Modificador de ciliopatía
<i>WDR19/NPHP13</i> (nefrocistina-13/IFT144)	4p14	NPHP	DTAJ, SBS, CED, RP, Caroli, BBS-like	
<i>ZNF423/NPHP14</i> (nefrocistina-14/ZNF423)	16q12.1	NPHP infantil, PKD	SJBT, situs inversus	PARP1, nefrocistina-6,
<i>CEP164/NPHP15</i> (proteína centrosomal nefrocistina-15 164 kDa)	11q23.3	NPHP (8 años)	RP, SJBT, FH, obesidad	ATRIP, CCDC92, TTBK2, nefrocistina-3, nefrocistina-4, Dvl3
<i>ANKS6/NPHP16</i> (nefrocistina-16/ANKS6)	9q22.33	NPHP, PKD	FH, situs inversus, anomalías cardiovasculares	INVS, nefrocistina-3, NEK8, HIF1AN, NEK7, BICC1
<i>IFT172/NPHP17</i> (nefrocistina-17/IFT172)	2p23.3	NPHP	DTAJ, MZSDS, SJBT	IFT140, IFT80
<i>CEP83/NPHP18</i> (nefrocistina-18/proteína centrosomal 83 kDa)	12q22	NPHP de inicio precoz (3 años)	Problemas de aprendizaje, hidrocefalia, FH	CEP164, IFT20
<i>NPHP1L/XPNPEP3</i> (nefrocistina-1L/XPNPEP3)	22q13	NPHP	Miocardiopatía, convulsiones	Cleaves LRRC50, ALMS1, nefrocistina-6
<i>NPHP2L/SLC41A1</i> (nefrocistina-2L/SLC41A1)	1q32.1	NPHP	Bronquiectasias	

AOM, apraxia oculomotorra; BCAR1, cáncer de mama con resistencia a antiestrógenos 1; CAD, displasia craneoectodérmica; CC2D2A, hélice superenrollada y dominio C2 que contiene 2A; CPA2, complejo promotor de anafase 2; DTAJ, displasia torácica asfixiante de Jeune; ECC, enfermedad cardiaca congénita; FAT4, Factor activador de la transcripción 4; FH, fibrosis hepática; NPHP, nefronoptosis; PTK2B, proteína tirosina cinasa 2B; RP, retinitis pigmentaria; RPGR, regulador de GTPasa de retinitis pigmentaria; SBS, síndrome de Sensenbrenner; SJBT, síndrome de Joubert; SMK, síndrome de Meckel-Gruber.

De Wolf MTF: Nephronophthisis and related syndromes, *Curr Opin Pediatr* 27:201-211, 2015, Table 1.

en todas las formas de enfermedad renal progresiva, con independencia de la enfermedad renal subyacente. El factor aislado más importante del riesgo de progresión a la insuficiencia renal terminal es la gravedad de la enfermedad intersticial.

Patogenia y anatomía patológica

La fisiopatología de la NTI crónica no se conoce con exactitud, pero existen datos que sugieren que, aparte de las anomalías en la estructura y función de los cilios en la NJ y el CEQM, el sistema inmune podría estar implicado.

El infiltrado intersticial está formado por la combinación de células intersticiales naturales, células inflamatorias procedentes de la circulación y células tubulares que sufren una transformación epiteliomesenquimal. El estudio histológico macroscópico muestra riñones de color pálido y de un tamaño inferior al que corresponde por la edad. La microscopía óptica revela la presencia de atrofia tubular con fibrosis intersticial, así como un infiltrado intersticial linfocitario disperso. Los pacientes con NJ presentan a menudo unos quistes característicos de tamaño pequeño en la región corticomedular. En la NTI crónica primaria, los glomérulos están relativamente conservados

Tabla 539.3

Manifestaciones extrarrenales asociadas a nefronoptosis y síndromes resultantes asociados a las mutaciones del NPHP

TRASTORNO	SÍNDROME
OFTALMOLÓGICAS	
Retinitis pigmentaria	Síndrome de Senior-Løken (SLSN) Síndrome de Arima (síndrome cerebro-oculohepatorenal) Alstrom (RP, obesidad, DM tipo 2, pérdida auditiva) RHYNs (RP, hipopituitarismo, displasia esquelética)
Apraxia oculomotora Nistagmo	Síndrome de Cogan Síndrome de Joubert/trastornos asociados al síndrome de Joubert
Coloboma	Síndrome de Joubert/trastornos asociados al síndrome de Joubert
NEUROLÓGICAS	
Encefalocele	Síndrome de Meckel-Gruber (encefalocele occipital, NPHP)
Aplasia de vermis	Síndrome de Joubert/trastornos asociados al síndrome de Joubert
Hipopituitarismo	RHYNs (RP, hipopituitarismo, displasia esquelética)
HEPÁTICAS	
Fibrosis hepática	Síndrome de Boichis Síndrome de Meckel-Gruber (encefalocele occipital, NPHP) Síndrome de Arima (síndrome cerebro-oculohepatorenal) Síndrome de Joubert/trastornos asociados al síndrome de Joubert
ESQUELÉTICAS	
Costillas cortas	Síndrome de Jeune/distrofia torácica asfixiante
Epífisis en forma de cono	Síndrome de Mainzer-Saldino
Polidactilia postaxial	Síndrome de Joubert/trastornos asociados al síndrome de Joubert Síndrome de Bardet-Biedl (NPHP, RP, obesidad, sordera)
Anomalías esqueléticas	Ellis van Creveld Síndrome de Sensenbrenner/displasia craneoectodérmica Ellis van Creveld
OTRAS	
Situs inversus Malformación cardíaca Bronquiectasia Colitis ulcerosa	

De Wolf MT, Hildebrandt F: Nephronophthisis, *Pediatr Nephrol* 26:181-194, 2011.

hasta las etapas tardías de la enfermedad. En los pacientes con NTI crónica secundaria a una enfermedad glomerular primaria se observan las alteraciones anatomo-patológicas propias de la enfermedad original. La NTI crónica producida por el uso de ciclosporina o tacrolimus se caracteriza por la atrofia tubular, fibrosis intersticial «en banda» y esclerosis vascular.

Manifestaciones clínicas

Las características clínicas de la NTI crónica suelen ser inespecíficas y pueden reflejar los signos y síntomas lentamente progresivos de la insuficiencia renal crónica (v. cap. 550). Es frecuente que cursen con fatiga, retraso del crecimiento, poliuria, polidipsia y enuresis. La anemia, aparentemente desproporcionada respecto al grado de insuficiencia renal, es otro signo frecuente y es una característica importante de la nefronoptosis juvenil en particular. La lesión tubular a menudo origina la pérdida renal de sal, por lo

que es poco frecuente la presencia de hipertensión arterial importante. El síndrome de Fanconi, la acidosis tubular renal proximal, la acidosis tubular renal distal y la acidosis tubular hipertotasémica pueden estar presentes.

Las manifestaciones extrarrenales de la nefronoptosis incluyen trastornos oftálmicos, neurológicos, hepáticos y esqueléticos (tabla 539.3).

Diagnóstico

El diagnóstico se sospecha por la presencia de signos y síntomas de lesión tubular renal, como son la poliuria y la elevación del nivel de creatinina sérica, junto con una anamnesis que sugiere la presencia de una enfermedad crónica, como enuresis de larga duración o una anemia resistente al tratamiento con hierro. Los estudios radiológicos, en especial los ecográficos, aportan pruebas adicionales que demuestran la cronicidad de la enfermedad, como la presencia de riñones ecogénicos y de pequeño tamaño, de microquistes corticomedulares sugerentes de NJ o signos de uropatía obstructiva. Un vesicocistouretrograma puede demostrar la presencia de reflujo vesicoureteral o anomalías vesicales. Si se sospecha NJ, debe realizarse un diagnóstico molecular. En aquellos casos en los que la causa no esté clara, está indicado practicar una biopsia renal. En caso de enfermedad avanzada, puede que la biopsia renal no sea diagnóstica. Muchas enfermedades renales terminales comparten un patrón histológico similar de fibrosis tubular e inflamación.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento va dirigido al mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico y a evitar una nueva exposición a los agentes nefrotóxicos. Los pacientes con uropatía obstructiva pueden requerir suplementos de sal y tratamiento con resinas fijadoras de potasio (kayexalato). El tratamiento antibiótico profiláctico para la prevención de enfermedades infecciosas retraza la progresión del daño renal en los pacientes apropiados. El pronóstico de los pacientes con NTI crónica depende en gran medida de la naturaleza de la enfermedad subyacente. Los pacientes con uropatía obstructiva o con reflujo vesicoureteral pueden presentar grados variables de lesión renal, de lo que dependerá el curso de la enfermedad. La insuficiencia renal terminal, si ocurre, tarda meses o años en desarrollarse. Los pacientes con NJ progresan de manera invariable hacia la insuficiencia renal terminal al llegar a la adolescencia. Los pacientes con trastornos metabólicos pueden beneficiarse del tratamiento.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

539.3 Necrosis papilar

Prasad Devarajan

Necrosis papilar renal (NPR) es un término descriptivo aplicado a alteraciones que producen necrosis de las papilas y pirámides medulares renales. El ambiente hipóxico e hipertónico que normalmente prevalece en la región medular renal es especialmente vulnerable a la necrosis isquémica. Los factores precipitantes frecuentes en niños son el shock, la hipovolemia, la hipoxia, la pielonefritis, la obstrucción del tracto urinario y hemoglobinopatías de células falciformes. El abuso de analgésicos y la diabetes mellitus son causas adicionales importantes en adultos. La NPR puede provocar una infección secundaria, el depósito de cálculos y el desprendimiento de papilas con la consiguiente obstrucción del tracto urinario. Se ha descrito tanto un curso clínico progresivo agudo como una forma prolongada más crónica. Los pacientes se presentan con mayor frecuencia con dolor en el flanco y hematuria. Los estudios radiológicos son clave para establecer el diagnóstico. El manejo está dirigido a tratar la causa subyacente, mejorar la isquemia renal con hidratación y el alivio quirúrgico de la obstrucción.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La NPR puede ser focal (que afecta solo a los vértices papilares) o difusa (que afecta a toda la papila y a las zonas más internas de la médula). La NPR puede afectar a una sola papila o a varias papilas. Histológicamente, el tejido revela de forma típica la clásica necrosis coagulativa, rodeada de una respuesta inflamatoria.

Incluso en condiciones normales, la región medular del riñón subsiste en un precipicio hipóxico debido al bajo flujo sanguíneo y al intercambio de oxígeno contra gradiente, aunque paradójicamente alberga segmentos de nefronas con requerimientos de energía muy elevados. El flujo sanguíneo disminuye aún más al acercarse a las regiones más internas de la médula y se hace marginal hacia el ápice y los vértices de las papilas. El suministro de sangre, ya comprometido, se ve aún más atenuado en varios estados fisiopatológicos, incluyendo la hipoxia por shock y deshidratación, la estasis

intraluminal de la nefropatía por células falciformes, la inflamación de la pielonefritis, el aumento de la presión en la obstrucción del tracto urinario, los cambios microvasculares de la diabetes y el daño directo de los analgésicos (incluyendo los antiinflamatorios no esteroideos). Aproximadamente el 15-30% de los pacientes con enfermedad de células falciformes presentarán episodios de NPR durante su vida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clásica de la NPR aguda es dolor en el flanco y cólico renal, hematuria macroscópica con coágulos y restos de tejidos, y fiebre con escalofríos. La lesión renal aguda, el aumento de la creatinina sérica y la oliguria no son frecuentes, pero pueden acompañar a la forma rápidamente progresiva. Los pacientes con la forma indolente crónica pueden estar asintomáticos, y puede presentarse inicialmente con el hallazgo de papillas desprendidas en la orina.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la NPR se basa generalmente en la historia, la presentación clínica, los hallazgos de laboratorio y las investigaciones radiológicas. La técnica de imagen de elección es la TC con contraste. En la fase aguda, este método muestra varias características típicas, incluyendo hendiduras en la médula, defectos de llenado pélvico, lesiones no realzadas rodeadas por anillos de material excretado, calcificaciones medulares y la presencia de obstrucción. Si el contraste intravenoso está contraindicado, se puede realizar una exploración por TC sin contraste o una ecografía renal. Estas técnicas están reemplazando a la urografía intravenosa, que era el método de diagnóstico por imagen preferido en el pasado.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de la NPR aguda comienza con la corrección de la isquemia renal mediante hidratación intravenosa. Además, es importante tratar la causa subyacente, incluyendo el manejo médico apropiado del shock, la sepsis, la pielonefritis o la drepanocitosis. Es fundamental la suspensión de cualquier analgésico (incluidos los antiinflamatorios no esteroideos). Los pacientes con obstrucción aguda pueden requerir una intervención quirúrgica para su alivio.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

539.4 Necrosis tubular aguda

Prasad Devarajan

Necrosis tubular aguda (NTA) es un término descriptivo que se aplica a las alteraciones que provocan la necrosis de las células epiteliales tubulares renales. El ambiente hipóxico que normalmente prevalece en la región medular renal hace que sus segmentos de nefronas sean especialmente vulnerables a la muerte celular necrótica. La NTA coexiste frecuentemente con otras formas de muerte celular, así como con la regeneración celular. Los factores precipitantes frecuentes en niños incluyen isquemia renal prolongada, sepsis, shock, hipovolemia y medicamentos nefrotóxicos. La NTA es la causa más común de lesión renal aguda (LRA) intrínseca (v. cap. 550). La NTA se caracteriza clínicamente por un rápido deterioro (en cuestión de horas o días) de la función renal, que lleva a la retención de productos de desecho como BUN y creatinina, a la sobrecarga de líquidos y a la reducción de la producción de orina en muchos casos. Los pacientes con NTA adquirida en el hospital con frecuencia no presentan síntomas específicos, y el diagnóstico requiere un alto índice de sospecha en los individuos predispuestos. Las pruebas de laboratorio y los estudios radiológicos son la clave para establecer el diagnóstico. El manejo está dirigido hacia el tratamiento de la causa subyacente o precipitante, la corrección de desequilibrios en el estado de fluidos, electrolitos y de la relación ácido-base, evitar medicamentos nefrotóxicos y el tratamiento de las complicaciones.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los hallazgos patológicos son muy variables, dependiendo de la etiología y la región del riñón afectada. En los niños con NTA predominantemente isquémica, la necrosis es relativamente discreta, mientras que está más extendida en la NTA nefrotóxica. Debido a que la región medular del riñón (incluyendo la porción recta del túbulo proximal y la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle medular) normalmente subsiste en un ambiente hipóxico debido al bajo flujo sanguíneo y al intercambio de oxígeno contra gradiente, estos segmentos de nefronas son, por lo general, los más intensamente afectados. Los hallazgos típicos son áreas parcheadas de

necrosis de células tubulares con la consiguiente pérdida de células epiteliales tubulares y la exposición de la membrana basal denudada. Otras formas de muerte celular, incluyendo apoptosis, necroptosis y ferroptosis se producen simultáneamente. Las células tubulares proximales supervivientes muestran un borramiento difuso y la pérdida del borde en cepillo y las vesículas apicales. Los segmentos de nefrona distal muestran dilatación tubular con cilindros intraluminales. Hay evidencia concomitante de regeneración y reparación celular entre las células epiteliales tubulares recién dañadas. El daño es agravado por varios estados fisiopatológicos, incluyendo la isquemia por sepsis, shock y deshidratación y el daño directo por medicamentos nefrotóxicos.

La disminución significativa de la función renal es a menudo desproporcionada en relación con los cambios histológicos observados de forma parcheada. Además de la necrosis de células tubulares, otros factores contribuyen a la disminución del filtrado glomerular (FG). En primer lugar, un solo túbulo colector drena múltiples nefronas, de tal manera que la obstrucción de incluso un pequeño número de túbulos colectores produce un fracaso en el filtrado de varias nefronas. En segundo lugar, la obstrucción agrava el reflujo del líquido tubular filtrado hacia el espacio vascular a través del epitelio denudado. En tercer lugar, la pérdida de la capacidad reabsorbiva tubular proximal provoca un aumento del suministro de cloruro de sodio a la mácula densa, con una activación de los mecanismos de retroalimentación tubuloglomerular que empeora la constricción arteriolar aferente. En cuarto lugar, muchos factores adicionales contribuyen a la patogenia de la NTA, entre ellos los cambios en el flujo sanguíneo microvascular, el daño endotelial y la activación de las vías inflamatorias.

La fisiopatología y el curso clínico de la NTA pueden dividirse en tres fases secuenciales, a saber, iniciación, mantenimiento y recuperación. La fase de iniciación se produce durante la exposición inicial a la isquemia o a las nefrotoxinas. El daño celular tubular comienza a evolucionar, y los restos de células tubulares desprendidas provocan la obstrucción del lumen tubular. La combinación de hipoperfusión y obstrucción del flujo de fluido tubular resulta en una disminución del FG y en la producción de orina y un aumento en los niveles de creatinina sérica. Durante la fase de mantenimiento de la NTA, la lesión de los túbulos renales se establece en su máxima gravedad, el FG y la producción de orina se estabilizan a un nivel muy bajo, y el BUN y la creatinina sérica alcanzan su máximo nivel. Debe tenerse en cuenta que la NTA debida a medicamentos nefrotóxicos es típicamente no oligurica. Esta fase suele durar de 1 a 2 semanas, pero puede extenderse a varias semanas. Las complicaciones (p. ej., desequilibrios metabólicos, de líquidos y electrolíticos) suelen producirse durante esta fase. La fase de recuperación, también llamada fase diurética, se caracteriza por la regeneración de las células epiteliales tubulares perdidas, la reparación de las células dañadas subletalmente y la eliminación de los cilindros intratubulares mediante el restablecimiento del flujo tubular. Es clínicamente precedida por poliuria y una lenta recuperación del FG. La poliuria se produce porque el rápido aumento del FG precede a la recuperación completa de la estructura y función de las células tubulares, y puede dar lugar a la deplección de volumen si no se reconoce y se trata de forma precoz.

Las causas más frecuentes de NTA en neonatos y en niños mayores se muestran en las tablas 539.4 y 539.5, respectivamente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La NTA es en gran parte asintomática, y el diagnóstico clínico depende de tener un alto índice de sospecha en los niños con factores de riesgo. La NTA se manifiesta con mayor frecuencia con una acumulación progresiva

Tabla 539.4	Causas prevalentes de necrosis tubular aguda en neonatos
MECANISMO	CAUSAS
Isquemia	Asfixia perinatal, síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia, enfermedad cardíaca congénita, sepsis, shock
Toxinas exógenas	Aminoglucósidos, ingestión materna de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antiinflamatorios no esteroideos
Toxinas endógenas	Hemoglobina (hemólisis), mioglobina (convulsiones)
Enfermedad renal primaria	Trombosis de la vena renal, trombosis de la arteria renal, enfermedad renal poliquística

Tabla 539.5

Causas prevalentes de la necrosis tubular aguda en niños mayores

MECANISMO	CAUSAS
Isquemia	Deshidratación grave, hemorragia, shock, sepsis, quemaduras, cirugía mayor, enfermedad cardíaca grave, tiempo prolongado de isquemia fría en el trasplante de riñón
Toxinas exógenas	Aminoglucósidos, cisplatino, contrastes, ciclosporina, tacrolimus, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos
Toxinas endógenas	Hemoglobina (hemólisis, circulación extracorpórea), mioglobina (lesiones por aplastamiento, convulsiones, gripe)
Enfermedad renal primaria	Síndrome hemolítico urémico, glomerulonefritis con semilunas

de líquido, una elevación seriada del BUN y de la creatinina sérica y una reducción de la diuresis, en un paciente predisposto que ha sido expuesto a una lesión isquémica o nefrotóxica. La evaluación requiere de una anamnesis completa dirigida a las causas conocidas de la NTA, una exploración física, pruebas de laboratorio y técnicas de imagen. Es especialmente importante contar con una historia detallada de todas las drogas y medicamentos ingeridos. Aunque la NTA es técnicamente un diagnóstico histológico, las biopsias de riñón se realizan solo en raras ocasiones en niños con esta alteración.

Los signos de NTA en la exploración física incluyen edema, hipertensión y evidencia de insuficiencia cardiaca. Los niños con depleción del volumen intravascular presentan taquicardia, hipotensión, disminución de la turgencia de la piel y sequedad de las membranas mucosas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la NTA se apoya en los hallazgos de laboratorio y las pruebas radiológicas. En el análisis de una muestra de orina reciente se encuentran generalmente sangre y proteínas, y la microscopía revela la presencia de hematies y cilindros granulosos de color marrón turbio. La orina positiva para hemoglobina en ausencia de glóbulos rojos en el sedimento debe levantar la sospecha de hemólisis o rabdomiolisis. En la NTA, el deterioro de la capacidad de reabsorción y concentración renal produce típicamente una baja densidad de la orina y un alto nivel de sodio urinario y excreción fraccional de sodio. El sello distintivo de la NTA es un aumento progresivo de la creatinina sérica y del BUN. Es frecuente que se produzca una anemia de leve a moderada debida a la dilución y a la disminución de la eritropoyesis. Se produce acidosis metabólica con anión gap elevado debido a la alteración de la excreción renal de ácidos y a la disminución de la reabsorción tubular de bicarbonato. Se pueden encontrar varias alteraciones electrolíticas, incluyendo hiponatremia, hipertotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hipomagnesemia. Si se sospecha rabdomiolisis, el diagnóstico puede confirmarse mediante la detección de mioglobina en orina y niveles elevados de creatina cinasa sérica. El diagnóstico de nefrotoxicidad puede facilitarse por la determinación de los niveles de fármacos en suero. La ecografía renal en la NTA típicamente muestra riñones ecogénicos agrandados. La NTA grave prolongada produce necrosis cortical renal y una reducción del tamaño de los riñones.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO (v. también cap. 550.1)

El tratamiento de la NTA comienza con la corrección de la isquemia renal mediante la restauración y el mantenimiento del volumen intravascular con hidratación intravenosa. Además, es importante tratar la causa subyacente, lo que incluye el manejo médico adecuado del shock, la sepsis o la enfermedad cardíaca. La suspensión de cualquier agente nefrotóxico potencial (incluyendo los antiinflamatorios no esteroideos) es crítica. Las dosis de todos los medicamentos deben elegirse teniendo en cuenta el FG estimado. Los niños con oliguria y sobrecarga de volumen pueden requerir restricción de líquidos y el uso prudente de furosemida. Aunque la furosemida puede modificar el cuadro clínico pasando de oligúrico a no oligúrico (lo que puede facilitar el tratamiento médico), hay pocas pruebas de que cambie el curso de la NTA. Es posible que los niños con NTA establecida no respondan a la furosemida y tengan un mayor riesgo de ototoxicidad. Las indicaciones más habituales de

diálisis en la NTA son la sobrecarga de líquidos que no responde a diuréticos o que constituya un obstáculo para la administración de una nutrición adecuada, la hipertotasemia que no responde al tratamiento médico, los desequilibrios ácido-base sintomáticos y la hipertensión refractaria.

En ausencia de insuficiencia multiorgánica, la mayoría de los niños con NTA recuperan finalmente en gran medida la función renal. En el contexto de la disfunción multiorgánica grave, la recuperación renal es limitada y las tasas de morbilidad y mortalidad siguen siendo altas. Los pacientes que se recuperan de una NTA grave siguen estando en riesgo de desarrollar posteriormente una enfermedad renal crónica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 540

Enfermedades vasculares asociadas a hematuria

540.1 Alteraciones vasculares

Prasad Devarajan

Los hemangiomas, los hemangiolinfangiomas, los angiomiomas y las malformaciones arteriovenosas de los riñones y de las vías urinarias inferiores son causas poco frecuentes de hematuria. Se pueden manifestar clínicamente como hematuria microscópica o macroscópica con coágulos sanguíneos. La presencia de malformaciones vasculares cutáneas puede aportar indicios sobre las causas subyacentes de la hematuria. Los **angiomiolipomas**, los tumores sólidos benignos más comunes del riñón, están compuestos por elementos vasculares, músculo liso y tejido graso. Pueden romperse en ocasiones, lo que provoca una hemorragia grave. Los angiomiolipomas son un componente importante del complejo de la **esclerosis tuberosa** (v. cap. 614.2), que incluye el retraso del desarrollo, los angioblastomas faciales y los quistes pulmonares. Puede existir clínica de cólico renal cuando existe cualquier anomalía vascular de vías urinarias altas que obstruya el drenaje, induzca respuesta inflamatoria o distienda la cápsula renal. El diagnóstico se confirma mediante estudio angiográfico o endoscópico.

El **síndrome del cascanueces** consiste en la hemorragia unilateral procedente de venas varicosas del uréter izquierdo como consecuencia de la compresión de la vena renal izquierda entre la aorta y la arteria mesentérica superior (compresión mesoaórtica). Los pacientes manifiestan hematuria microscópica persistente (en ocasiones hematuria macroscópica recidivante) que puede acompañarse de proteinuria, dolor abdominal bajo, dolor en la fossa lumbar o hipotensión ortostática. Para el diagnóstico se necesita un índice de sospecha alto y se confirma mediante ecografía Doppler, tomografía computarizada, flebografía de la vena renal izquierda o RM.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

540.2 Trombosis de la vena renal

Prasad Devarajan

EPIDEMIOLOGÍA

La trombosis de la vena renal (TVR) se produce en dos situaciones clínicas distintas: 1) en los recién nacidos y lactantes, la TVR se suele asociar a asfixia, deshidratación, shock, sepsis, estados de hipercoagulabilidad congénita, catéteres venosos centrales y diabetes materna o preeclampsia, y 2) en los niños mayores, la TVR se observa en pacientes con síndrome nefrótico, cardiopatía cianótica, estados de hipercoagulabilidad hereditarios y sepsis, y tras el trasplante renal y la utilización de medios de contraste angiográficos.

PATOGENIA

La TVR se inicia en la circulación venosa intrarrenal y puede extenderse a la vena renal principal y a la vena cava inferior. La formación de los trombos se debe a la lesión de las células endoteliales por hipoxia,

endotoxinas o medios de contraste. Otros factores etiológicos son los estados de hipercoagulabilidad secundarios a un síndrome nefrótico, a mutaciones en genes que codifican los factores de la coagulación (p. ej., el déficit de la proteína C, de la proteína S y del factor V de Leiden), hipovolemia y disminución del flujo sanguíneo vascular asociado a shock séptico, deshidratación o síndrome nefrótico, y sedimentación intravascular debida a policitemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La aparición de la TVR suele ser precedida por el inicio súbito de un cuadro de hematuria macroscópica junto a la aparición de masas lumbares unilaterales o bilaterales. Los pacientes también pueden debutar con hematuria microscópica, dolor lumbar, hipertensión o anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia u oliguria. La TVR suele ser unilateral. Los casos bilaterales conducen a la lesión renal aguda.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de TVR se debe sospechar ante un cuadro de hematuria y masas lumbares en un paciente en situaciones de alto riesgo o con factores clínicos predisponentes. El estudio ecográfico revela un aumento importante del tamaño de los riñones, mientras que el estudio con radioisótopos demuestra la disminución o ausencia de función renal en el riñón o riñones afectados. Los estudios de flujo de la vena cava inferior y de la vena renal mediante ecografía Doppler son esenciales para confirmar el diagnóstico. Se deberían evitar los estudios con contraste para reducir al mínimo el riesgo de lesión vascular adicional.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial de la TVR se deben incluir otras causas de hematuria asociadas a anemia hemolítica microangiopática o aumento del tamaño de los riñones, como el síndrome hemolítico-urémico, la hidronefrosis, la poliquistosis renal, el tumor de Wilms y los abscesos o hematomas intrarrenales. Se debe evaluar a todos los pacientes con TVR para descartar estados de hipercoagulabilidad congénita y adquirida.

TRATAMIENTO

El tratamiento principal de la TVR comienza con medidas sintomáticas intensivas, como la corrección de los desequilibrios hidroelectrolíticos y el tratamiento de la insuficiencia renal. Las recomendaciones incluyen el tratamiento inicial adicional de la TVR bilateral junto con la administración de activador del plasminógeno tisular y de heparina no fraccionada, seguida de anticoagulación con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular. Las recomendaciones terapéuticas para la TVR unilateral con extensión a la vena cava inferior deberían constar de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular. No se ha alcanzado un acuerdo sobre si la TVR unilateral sin extensión debería tratarse con heparina o meramente con medidas de apoyo. El tratamiento intensivo con trombolíticos en todos estos contextos clínicos, así como la prevención antitrombótica de los pacientes con riesgo trombótico documentado, sigue siendo tema de controversia, a pesar de estas recomendaciones, dado el riesgo significativo de sangrado. No existen datos basados en pruebas, sobre todo en niños, a pesar de las que se recomienda como «buena práctica». Los niños con hipertensión grave secundaria a TVR y refractarios a medicación antihipertensiva pueden precisar someterse a nefrectomía.

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad perinatal debida a la TVR ha disminuido de manera significativa en los últimos 20 años. Sin embargo, la atrofia renal parcial o total es una secuela frecuente de la TVR en lactantes, lo que conduce a una insuficiencia renal, disfunción tubular renal e hipertensión sistémica. Estas complicaciones también se pueden observar en niños de mayor edad, aunque en ellos es frecuente la recuperación funcional renal cuando la TVR se debe a un síndrome nefrótico o a una cardiopatía cianótica y si la etiología subyacente se corrige. Se recomienda el seguimiento a largo plazo de los lactantes y niños con TVR por parte de pediatras nefrólogos para el control de la función renal y la detección precoz de hipertensión y de enfermedad renal crónica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

540.3 Nefropatía de células falciformes

Prasad Devarajan

Los niños que padecen anemia de células falciformes o rasgo drepanocítico pueden presentar hematuria macroscópica o microscópica. La hematuria evoluciona hacia la resolución espontánea en la mayoría de los casos. La afectación renal clínicamente aparente se produce más frecuentemente en los pacientes con anemia de células falciformes que en aquellos con rasgo drepanocítico, con la excepción de la asociación con el carcinoma de células renales, que es más frecuente en el rasgo drepanocítico.

ETIOLOGÍA

Por lo general, las manifestaciones renales de la nefropatía de células falciformes (NCF) están relacionadas con un proceso de microtrombosis secundario a la deformación falciforme de los hematies en la médula renal hipóxica, ácida e hipertónica, donde normalmente se presenta la estasis vascular. El uso de analgésicos, la hipovolemia con la consiguiente insuficiencia renal prerenal, la infección y la hepatopatía relacionada con el hierro son factores contribuyentes independientes. La hiperfiltración glomerular, determinada por la producción renal de prostaglandinas y la síntesis de óxido nítrico, está implicada en la patogenia de la proteinuria y la insuficiencia renal en la NCF.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La isquemia, la necrosis papilar y la fibrosis intersticial son hallazgos patológicos frecuentes en la NCF. La lesión glomerular drepanocítica específica consiste en la hipertrofia glomerular, con glomerulomegalia y distensión capilar. Además, también pueden observarse otras lesiones glomerulares en la NCF; las más comunes son la glomerulosclerosis focal segmentaria, la glomerulonefritis membranoproliferativa y la microangiopatía trombótica. La fisiopatología de estas lesiones glomerulonefríticas específicas en la NCF no es bien comprendida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la NCF son poliuria, debida a una deficiencia en la capacidad de concentrar la orina, acidosis tubular renal y proteinuria asociada a las lesiones glomerulares mencionadas anteriormente.

Aproximadamente el 20-30% de los pacientes con anemia de células falciformes desarrolla proteinuria. La proteinuria en rango nefrótico, con o sin síndrome nefrótico clínicamente aparente, se produce en hasta el 30% de los pacientes con NCF y, cuando se presenta, generalmente presagia una insuficiencia renal progresiva.

TRATAMIENTO

Las manifestaciones tubulares no tienen ningún tratamiento específico, aparte de los recomendados generalmente para los pacientes con drepanocitosis. Sin embargo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y/o los inhibidores de los receptores de angiotensina II pueden utilizarse para reducir la excreción de proteínas en la orina en pacientes con excreciones urinarias diarias superiores a 500 mg, y pueden ralentizar la progresión de la insuficiencia renal. La hematuria macroscópica secundaria a la necrosis papilar puede responder al tratamiento con ácido ϵ -aminocaproico o acetato de desmopresina. La hidroxurea y los nuevos tratamientos para la drepanocitosis (v. cap. 489.1) han disminuido las manifestaciones de la NCF en proporción al resto de complicaciones de la hemoglobinopatía primaria.

PRONÓSTICO

La NCF puede ocasionalmente evolucionar hacia hipertensión e insuficiencia renal progresiva. La diálisis y eventualmente el trasplante de riñón son modalidades de tratamiento exitosas cuando el fracaso renal es irreversible.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

540.4 Hipercalciuria idiopática

Prasad Devarajan

La hipercalciuria idiopática, que puede heredarse de modo autosómico dominante, puede manifestarse como hematuria macroscópica recidivante,

hematuria microscópica persistente, disuria, cristaluria o dolor abdominal con o sin formación de cálculos renales. La hipercaliuria puede ser secundaria a enfermedades que produzcan hipercalcemia, tales como el hiperparatiroidismo (v. cap. 591), la intoxicación por vitamina D y la sarcoidosis (v. cap. 190). La hipercaliuria puede encontrarse asociada al síndrome de Cushing (v. cap. 597), al tratamiento con corticoides, a la disfunción tubular secundaria al síndrome de Fanconi, como ocurre con la enfermedad de Wilson (v. cap. 384.2), al síndrome oculocerebrorrenal, al síndrome de William, a la acidosis tubular renal distal o al síndrome de Bartter (v. cap. 549.1). La hipercaliuria también se puede observar en la enfermedad de Dent, que es una forma de nefrolitiasis ligada al cromosoma X y asociada a raquitismo hipofosfatémico. Se cree que los síntomas de la enfermedad se deben a la irritación tisular por la formación de microcristales, aunque se desconoce el mecanismo exacto por el que la hipercaliuria da lugar a hematuria o disuria.

DIAGNÓSTICO

La hipercaliuria se confirma cuando la excreción de calcio en orina de 24 horas es >4 mg/kg. Si es imposible recoger la orina de 24 horas, se puede realizar una prueba de detección de hipercaliuria en una muestra aleatoria de orina midiendo las concentraciones de calcio y de creatinina. Una proporción calcio:creatinina en orina (mg/dl:mg/dl) $>0,2$ en niños mayores sugiere hipercaliuria. En los lactantes menores de 7 meses, la proporción normal puede llegar a ser tan alta como 0,8.

TRATAMIENTO

Si no se trata, la hipercaliuria conduce a la nefrolitiasis aproximadamente en un 15% de los casos. La hipercaliuria también se ha asociado a un aumento del riesgo de hipodensidad mineral ósea con un incremento en la incidencia de infecciones urinarias. La hipercaliuria idiopática se ha identificado como un factor de riesgo en el 40% de los niños con cálculos renales, y los niveles bajos de citrato en orina, como un factor de riesgo en alrededor del 38% de estos pacientes. La administración de diuréticos tiazídicos por vía oral puede normalizar la excreción urinaria de calcio mediante la estimulación de la reabsorción de calcio en el túbulos contorneado proximal y distal. Dicha terapia puede conducir a la desaparición de la hematuria macroscópica y la disuria y evita el desarrollo de nefrolitiasis. Sin embargo, aún no se han establecido de manera precisa las indicaciones del tratamiento (incluida su duración) con diuréticos tiazídicos en esta enfermedad.

En pacientes con hematuria macroscópica persistente o disuria, el tratamiento inicial consiste en la administración de 1-2 mg/kg/24 h de hidroclorotiazida en una única dosis matinal. La dosis se va incrementando hasta conseguir una excreción de calcio en orina de 24 horas <4 mg/kg y la desaparición de las manifestaciones clínicas. El tratamiento se mantiene durante un año, tras el cual se puede suspender, pero deberá reiniciarse en caso de recidiva de la hematuria macroscópica, de la nefrolitiasis o de la disuria. Mientras el paciente esté en tratamiento con hidroclorotiazida, se debe controlar periódicamente el nivel sérico de potasio para evitar la hipopotasemia. En pacientes con una baja excreción urinaria de citrato, un pH urinario bajo y disuria sintomática o cristaluria es beneficioso el empleo de citrato potásico a una dosis de 1 mEq/kg/24 h.

La restricción de sodio en la dieta también es importante ya que existe un paralelismo entre la excreción de calcio y la de sodio. Es importante tener en cuenta que *no es recomendable la restricción de calcio en la dieta* (excepto en niños con ingesta masiva de calcio $>250\%$ del consumo diario recomendado por motivos dietéticos), ya que el calcio es indispensable para un normal crecimiento y no se ha demostrado una relación entre la disminución de la ingesta de calcio y la disminución del nivel de calcio en orina. Esto es particularmente importante, dada la asociación en algunos pacientes de la hipercaliuria con disminución de la densidad mineral ósea. Una serie de estudios no controlados a pequeña escala respaldan el papel del tratamiento con bifosfonatos, que reduce la excreción de calcio en orina y mejora la densidad mineral ósea. Por tanto, es necesario llevar a cabo estudios comparativos que esclarezcan el papel de este tratamiento en los niños con hipercaliuria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

540.5 Nefrocincosis

Véase capítulo 562.

Capítulo 541

Alteraciones anatómicas asociadas a hematuria

541.1 Anomalías congénitas

Prasad Devarajan

Diferentes tipos de malformaciones del aparato urinario pueden cursar con hematuria macroscópica o microscópica. El inicio súbito de hematuria macroscópica tras un traumatismo leve de la zona lumbar suele estar asociado a una obstrucción de la unión ureteropélvica, a riñones quísticos o a aumento del tamaño de los riñones por cualquier causa (v. cap. 555).

541.2 Poliquistosis renal autosómica recesiva

Prasad Devarajan

La poliquistosis renal autosómica recesiva (PQRAR), (también conocida como PQRAR-fibrosis hepática congénita [FHC]) es un trastorno autosómico recesivo que presenta una incidencia de 1:10.000 a 1:40.000 y una tasa de portador genético en la población general de 1/70. El gen causante de la PQRAR (*PKHD1*, *polycystic kidney and hepatic disease*) codifica la fibrocistina, una proteína grande (>4.000 aminoácidos) con múltiples isoformas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Ambos riñones presentan un importante aumento de tamaño y se observan innumerables quistes pequeños en la corteza y la médula. En los estados avanzados de la enfermedad, el desarrollo de fibrosis intersticial progresiva y de atrofia tubular conduce a la insuficiencia renal. La PQRAR ocasiona con frecuencia una enfermedad doble, de ahí el término *PQRAR/fibrosis hepática congénita*. La afectación hepática se caracteriza por una anomalía básica de la lámina ductal que conduce a la proliferación y ectasia de los conductos biliares, así como a fibrosis hepática.

PATOGENIA

La fibrocistina puede formar un complejo multimérico con proteínas procedentes de otras enfermedades quísticas genéticas primarias. La alteración de la señalización intracelular de estos complejos, localizados en la superficie apical celular, la unión intercelular y la superficie celular basolateral, asociada al complejo de adhesión focal es una característica esencial de la fisiopatología de esta enfermedad.

Más de 300 mutaciones del gen *PKHD1* (sin «puntos calientes» identificados) producen enfermedad, y la misma mutación puede causar una gravedad variable del cuadro en la misma familia. La observación clínica es compatible con los datos preclínicos, que demuestran que numerosos factores ambientales y genéticos desconocidos influyen en la expresión de la enfermedad. La tasa de falsos negativos para el diagnóstico genético es de aproximadamente el 10%. La limitada información disponible señala que existe alguna correlación genotipo-fenotipo: las mutaciones que modifican la fibrocistina pueden causar una enfermedad más leve que las que truncan la fibrocistina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico se realiza a menudo antes del nacimiento mediante la demostración de oligohidramnios y riñones bilaterales agrandados en la ecografía prenatal. El lactante típico presenta masas en las fosas lumbares durante el periodo neonatal o de lactancia. Durante el periodo neonatal, la PQRAR se puede presentar asociada a dificultad respiratoria y neumotórax espontáneo. La muerte perinatal (25-30%) parece asociada a mutaciones truncantes. Los componentes que forman parte del complejo del oligohidramnios (síndrome de Potter), como la implantación baja de los pabellones auriculares, la micrognatia y la nariz aplastada, la malposición de las extremidades y el retraso del crecimiento pueden estar presentes al fallecer por hipoplasia pulmonar. La dificultad respiratoria también puede ser secundaria a los riñones aumentados de tamaño que comprometen la función del diafragma.

La hipertensión arterial, que suele ser grave y difícil de controlar con tratamiento polifarmacológico, se observa en las primeras semanas de vida. La oliguria y la insuficiencia renal aguda son infrecuentes, pero la hiponatremia transitoria, habitual en el contexto de una insuficiencia renal aguda, suele responder a los diuréticos. La función renal suele estar comprometida, pero puede ser inicialmente normal en un 20-30% de los casos. Aproximadamente el 50% de los pacientes con presentación neonatal-perinatal desarrolla nefropatía terminal a la edad de 10 años.

La PQRAR se detecta cada vez más en lactantes (y rara vez en adolescentes y adultos jóvenes) con un cuadro clínico mixto de hallazgos renales y hepáticos. Estos niños y adultos jóvenes manifiestan a menudo alteraciones hepáticas combinadas con cierto grado de nefropatía. La fibrosis hepática se manifiesta como hipertensión portal, hepatoesplenomegalia, varices gastroesofágicas, episodios de colangitis ascendente, venas periumbilicales cutáneas sobresalientes, inversión del flujo de la vena porta y trombocitopenia. La fibrosis hepática congénita puede manifestarse con cambios colangioidisplásicos o un tipo de enfermedad de Caroli franco con marcada dilatación de las vías biliares intrahepáticas, que afecta a todo el hígado o solo a un segmento; la enfermedad de las vías biliares aumenta el riesgo de colangitis ascendente. Los hallazgos renales en los pacientes con presentación hepática van desde ecografía renal anormal asintomática hasta hipertensión sistémica e insuficiencia renal. En un 50% de los recién nacidos es posible confirmar la existencia de alteración hepática por medio de un estudio analítico o radiológico, que parece ser universal mediante evaluación microscópica. Los estudios sobre evolución natural de los pacientes con PQRAR de inicio precoz en la infancia clasifican este grupo en función de la gravedad de su fenotipo de doble órgano: el 40% presenta afectación hepática/renal grave mientras que el resto de variantes de afectación (renal grave/hepática leve, hepática grave/renal leve y hepática/renal leve) representan un 20% cada una.

DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar la presencia de PQRAR ante el hallazgo de masas palpables bilaterales en ambas fosas lumbares en un lactante que además presente hipoplasia pulmonar, oligohidramnios e hipertensión, en ausencia de quistes renales en las ecografías de los padres (fig. 541.1). El estudio ecográfico revela unos riñones con un importante aumento de tamaño y de una hiperecogenicidad uniforme, en los que es difícil distinguir la unión corticomedular (fig. 541.2). Son de ayuda diagnóstica la presencia de signos clínicos y analíticos de fibrosis hepática, alteraciones anatomo-patológicas de los conductos biliares en la biopsia hepática, pruebas anatómicas o anatomo-patológicas de PQRAR en algún hermano o la existencia de consanguinidad en los padres. El diagnóstico puede confirmarse mediante pruebas genéticas. El diagnóstico diferencial incluye otras causas de nefromegalía bilateral y/o quistes, como la displasia multiquística, la hidronefrosis, el tumor de Wilms y la trombosis bilateral de las venas renales (tablas 541.1 y 541.2).

La **nefronoptosis**, un trastorno autosómico recesivo con fibrosis renal, atrofia tubular y formación de quistes, es una causa frecuente de nefropatía terminal en niños y adolescentes (v. tablas 541.1 y 541.2; y cap. 539). Entre los hallazgos externos asociados están la degeneración retiniana (síndrome de Senior-Loken), la ataxia cerebelosa (síndrome de Joubert) y la fibrosis hepática (enfermedad de Boichis). Los síntomas consisten en poliuria (pérdida de sal, escasa capacidad de concentración), fallo de medro y anemia. La hipertensión y el edema son síntomas que aparecen más tarde, cuando se desarrolla la nefropatía terminal. Las pruebas de diagnóstico prenatal con análisis de ligamiento genético o de mutación directa pueden realizarse en familias con un niño previamente afectado.

El diagnóstico genético previo a la implantación con fecundación in vitro puede evitar el nacimiento de otro hijo afectado de PQRAR.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la PQRAR es de mantenimiento. En el periodo neonatal se requieren medidas de ventilación asistida, debido a la hipoplasia pulmonar, a la hipoventilación y a las múltiples enfermedades respiratorias relacionadas con la prematuridad. De igual manera es esencial un adecuado tratamiento de la hipertensión (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y otros fármacos antihipertensivos si es necesario), de las alteraciones hidroelectrolíticas, de la osteopenia y de las manifestaciones clínicas de la insuficiencia renal. La nefrectomía, unilateral o más frecuentemente bilateral, puede estar indicada en aquellos niños con riñones tan aumentados de tamaño que interfiernan de modo importante con la ventilación pulmonar o que impidan una correcta alimentación, adelantando de este modo la necesidad de un tratamiento sustitutivo de la función renal. Muchos de los niños que llegan a la etapa de nefropatía



Fig. 541.1 A, Nefromegalía grave en un lactante de 3 meses con enfermedad renal poliquística autosómica recesiva, en radiografías (B). (De Bakkaloglu SA, Schaefer F: Disease of the kidney and urinary tract in children. En Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, et al (editors): Brenner & Rector's the kidney, 10/e, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 74-6, p. 2320.)



Fig. 541.2 Ecografía de un neonato con poliquistosis renal autosómica recesiva donde se observa el riñón aumentado de tamaño (9 cm) así como un incremento difuso de la ecogenicidad junto con ausencia total de diferenciación de la unión corticomedular debido a la presencia de múltiples interfases creadas por los microquistes.

terminal presentan una hipertensión portal significativa. Todo esto, junto con la mejoría espectacular de la supervivencia tras el trasplante hepático, ha condicionado la consideración del trasplante doble renal y hepático en un grupo de pacientes sumamente seleccionado. Los trasplantes dobles evitan de este modo el desarrollo posterior de hepatopatía terminal a pesar de un trasplante renal satisfactorio.

PRONÓSTICO

Se han reducido notablemente las tasas de mortalidad, aunque alrededor de un 30% de los pacientes fallece en el periodo neonatal debido a complicaciones derivadas de la hipoplasia pulmonar. Las técnicas neonatales de

Tabla 541.1 | Comparación de características clínicas de enfermedades renales quísticas

ENFERMEDAD	HERENCIA	FRECUENCIA	PRODUCTO GÉNICO	EDAD DE INICIO	ORIGEN DEL QUISTE	RENOMEGALIA	CAUSA DE NEFROPATHIA TERMINAL	OTRAS MANIFESTACIONES
PQRAD	AD	1:400-1.000	PKD1 PKD2	Segunda o tercera décadas; <2% antes de los 15 años En ocasiones inicio perinatal	Cualquier sitio (incluida cápsula de Bowman)	Sí	Sí	Quistes hepáticos Aneurismas cerebrales Hipertensión Prolapso de la válvula mitral Litiasis renal ITU
PQRAR	AR	1:6.000-10.000	PKHD1	Primer año de vida; inicio perinatal	Nefrona distal, TCD	Sí	Sí	Fibrosis hepática Hipoplasia pulmonar Hipertensión
ERQA	No	90% de nefropatía terminal a los 8 años	Ninguno	Años después del inicio de la nefropatía terminal	Túbulos proximales y distales	Infrecuente	No	Ninguna
Quistes simples	No	50% en los mayores de 40 años	Ninguno	Edad adulta	Cualquier sitio (normalmente cortical)	No	No	Ninguna
Nefronopatía	AR	1:80.000	Nefrocistinas (NPHP1-9)	Infancia o adolescencia	TCD medular	No	Sí	Degeneración retiniana; malformaciones neurológicas, esqueléticas, hepáticas, cardiacas
ERQM	AD	Infrecuente	Uromodulina, otros	Edad adulta	TCD medular	No	Sí	Hiperuricemia,gota
REM	No	1:5.000-20.000	Ninguno	Tercera década	TC medular	No	No	Litiasis renal hipercalciciuria
Esclerosis tuberosa	AD	1:10.000	Hamartina (TSC1) Tuberina (TSC2)	Infancia	Asa de Henle, TCD	Infrecuente	Infrecuente	Carcinoma de células renales Tuberosidad, convulsiones Angiomolipoma Hipertensión
Síndrome VHL	AD	1:40.000	Proteína VHL	Segunda década	Nefronas corticales	Infrecuente	Infrecuente	Angioma retiniano, hemangioblastoma del SNC, carcinoma de células renales, feocromocitoma
Síndrome oral-facial-digital	XD	1:250.000	Proteína OFD1	Infancia y edad adulta	Glomérulos renales	Infrecuente	Sí	Malformaciones de la cara, la cavidad oral y los dedos; quistes hepáticos; retraso mental
Síndrome de Bardet-Biedl	AR	1:65.000-160.000	BBS 14	Edad adulta	Cálices renales	Infrecuente	Sí	Sindactilia y polidactilia, obesidad, distrofia renal, hipogenitalismo femenino, hipertensión, discapacidad intelectual

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; ERQA, enfermedad renal quística adquirida; ERQM, enfermedad renal quística medular; ITU, infección del tracto urinario; PQRAD, poliquistosis renal adquirida; PQRAR, poliquistosis renal a autosómica recesiva; REM, riñón esponjoso medular; SNC, sistema nervioso central; TCD, túbulos colectores; VHL, Von Hippel-Lindau; XD, dominante ligado al cromosoma X.

De Arnaut MA: Cystic kidney disease. En Goldman L, Schafer AI, editors: Goldman's Cecil medicine, 24/e, Philadelphia, 2012, Saunders, Table 129-1.

Tabla 541.2 Poliquistosis renal autosómica recesiva y fenocopias de enfermedad fibroquística hepatorrenal

ENFERMEDAD	GEN(ES)	ENFERMEDAD RENAL	ENFERMEDAD HEPÁTICA	CARACTERÍSTICAS SISTÉMICAS
PQRAR	<i>PKHD1</i>	Dilatación de los túbulos colectores	FHC; enfermedad de Caroli	No
PQRAD	<i>PKD1; PKD2</i>	Quistes por toda la nefrona	Quistes biliares; FHC (infrecuente)	Sí: adultos
NPHP	<i>NPHP1-NPHP16</i>	Quistes en la unión corticomedular	FHC	+/-
Síndrome de Joubert y trastornos relacionados	<i>JBTS1-JBTS20</i>	Displasia quística; NPHP	FHC; enfermedad de Caroli	Sí
Síndrome de Bardet-Biedl	<i>BBS1-BBS18</i>	Displasia quística; NPHP	FHC	Sí
Síndrome de Meckel-Gruber	<i>MKS1-MKS10</i>	Displasia quística	FHC	Sí
Síndrome oral-facial-digital, tipo I	<i>OFD1</i>	Quistes glomerulares	FHC (infrecuente)	Sí
Enfermedad glomeruloquística	<i>PKD1; HNF1B; UMOD</i>	Riñones aumentados de tamaño; normales o hipoplásicos	FHC (con mutaciones PKD1)	+/-
Síndrome de Jeune (distrofia torácica asfixiante)	<i>IFT80 (ATD2) DYNC2H1 (ATD3) ADT1, ADT4, ADT5</i>	Displasia quística	FHC; enfermedad de Caroli	Sí
Displasia renal-hepática-pancreática (Ivemark II)	<i>NPHP3, NEK8</i>	Displasia quística	Disgenesia intrahepática biliar	Sí
Síndrome de Zellweger	<i>PEX1-3;5-6;10-11; 13;14;16;19;26</i>	Microquistes corticales renales	Disgenesia intrahepática biliar	Sí

FHC, fibrosis hepática congénita; NPHP, nefronoptisis.

Modificada de Guay-Woodford LM, Bissler JJ, Braun MC, et al: Consensus expert recommendations for the diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: report of an international conference, *J Pediatr* 165:611-617, 2014.

ventilación y de sustitución renal han incrementado la supervivencia a los 10 años hasta >80% en aquellos niños que logran sobrevivir el primer año de vida. Actualmente se estima que un 70-80% de los pacientes sobrevive hasta los 15 años. La consideración del trasplante doble, renal y hepático, y el desarrollo de tratamientos específicos de la enfermedad para los estudios clínicos pediátricos influirán positivamente en la evolución natural de la PQRAR. Un recurso importante para las familias de pacientes es la ARPKD/CHF Alliance (www.apkdh.org).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

541.3 Poliquistosis renal autosómica dominante

Prasad Devarajan

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD), también conocida como enfermedad renal poliquística de inicio en el adulto, es la enfermedad renal hereditaria más frecuente en el ser humano con una incidencia de 1/400 a 1/1.000. Es un trastorno sistémico con la posibilidad de que se formen quistes en varios órganos (hígado, páncreas, bazo, cerebro) y el desarrollo de aneurismas cerebrales saculares.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Ambos riñones presentan un aumento de tamaño y grandes quistes medulares y corticales que se originan en todas las regiones de la nefrona.

PATOGENIA

Alrededor del 85% de los pacientes con PQRAD presenta mutaciones que afectan al gen *PKD1* del brazo corto del cromosoma 16, que codifica la síntesis de policistina, una glucoproteína de las membranas celulares. Otro 10-15% de los casos de PQRAD se debe a una mutación del gen *PKD2* localizado en el brazo largo del cromosoma 4, que codifica la síntesis de policistina 2, un canal catiónico no selectivo. Parece que la mayoría de las mutaciones son exclusivas de una familia determinada. En la actualidad, en el 85% de los pacientes con una enfermedad bien caracterizada puede

encontrarse una mutación. Aproximadamente el 8-10% de los pacientes desarrolla mutaciones de novo causantes de la enfermedad. Las mutaciones del gen *PKD1* están asociadas con una enfermedad renal más grave que las mutaciones del gen *PKD2*. La fisiopatología de la enfermedad parece relacionada con una alteración de los complejos cistoproteicos multiméricos normales, con la consiguiente señalización intracelular anormal que produce proliferación anómala, secreción tubular y formación de quistes. Parece que la expresión anómala del factor de crecimiento y su asociación a calcio intracelular bajo y monofosfato de adenosina cíclico elevado son características importantes que conducen a la formación de quistes y al aumento progresivo de tamaño. Se han informado mutaciones en *GANAB* en pacientes *PKD1* y *PKD2* negativos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gravedad de la enfermedad renal y las manifestaciones clínicas de la PQRAD son muy variables. La PQRAD sintomática debutó con frecuencia en la cuarta o quinta década de la vida. Sin embargo, sus síntomas, entre los que se incluyen la hematuria macroscópica o microscópica, el dolor en ambas fosas lumbaras, las masas abdominales, la hipertensión y las infecciones del aparato urinario, pueden observarse en los neonatos, niños y adolescentes. Gracias a la creciente utilización de la ecografía renal en la población pediátrica, así como al mayor número de familias con PQRAD que solicitan la posibilidad de cribado en sus descendientes de riesgo asintomáticos (gracias a la aprobación de la Genetic Information Nondiscrimination Act en Estados Unidos), la mayoría de los niños con PQRAD son diagnosticados de macroquistes múltiples bilaterales en los riñones aumentados de tamaño (fig. 541.3), aunque en las fases iniciales de la enfermedad se pueden observar un riñón de tamaño normal y enfermedad unilateral.

La PQRAD es un trastorno multiorgánico que afecta a varios tejidos. Se pueden encontrar quistes asintomáticos en diversos órganos, como el hígado, el páncreas, el bazo y los ovarios, y su presencia ayuda a confirmar el diagnóstico en la infancia. La aparición de **aneurismas intracraneales**, que tiene carácter familiar, tiene una prevalencia global del 15%, y son una causa importante de mortalidad en adultos, si bien no se suele observar en los niños. En un 12% de los niños se puede hallar prolapsio de la válvula mitral; en los adultos afectados se observan aneurismas aórticos y de coronarias e insuficiencia de la válvula aórtica. En los niños también es posible la aparición de hernias, bronquiectasias y divertículos intestinales.



Fig. 541.3 Ecografía perteneciente a un varón de 18 meses con poliquistosis renal autosómica dominante donde se observa el aumento de tamaño renal (10 cm), así como dos grandes quistes.

DIAGNÓSTICO

La presencia de riñones aumentados de tamaño, con macroquistes bilaterales, en un paciente con un parente de primer grado enfermo confirma el diagnóstico de PQRAD. En el 8-10% de los pacientes con nuevo diagnóstico de PQRAD existen mutaciones de novo. El diagnóstico puede efectuarse en los niños antes que en sus padres afectados, lo que convierte la ecografía renal en una prueba diagnóstica esencial en las familias que aparentemente no tienen antecedentes familiares. Entre los pacientes afectos de PQRAD con un patrón genético determinado, la ecografía renal puede ser normal hasta en el 20% de los pacientes en la segunda década de la vida y en <5% en la tercera década.

El hallazgo de nefromegalía con o sin quistes en el estudio ecográfico de familiares diagnosticados de PQRAD ayuda al diagnóstico prenatal. Se puede realizar un análisis prenatal del ADN en familias que cuenten con miembros ya diagnosticados de la enfermedad cuando esta se debe a mutaciones identificadas en los genes *PKD1* o *PKD2*.

El diagnóstico diferencial incluye los quistes renales asociados a la enfermedad renal glomeruloquística, a la esclerosis tuberosa y a la enfermedad de Von Hippel-Lindau, que también se puede heredar con un patrón autosómico dominante (v. tabla 541.1). Las manifestaciones neonatales de la PQRAD y de la PQRAR pueden ser indistinguibles.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de la PQRAD es principalmente de mantenimiento. El control de la presión arterial es fundamental, ya que la velocidad de progresión de la enfermedad está en correlación con la presencia de hipertensión. El tratamiento de elección se realiza con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. La obesidad, el exceso de sal y de proteína en la dieta, el consumo de cafeína, el tabaco, la multiparidad y el sexo masculino parecen acelerar la progresión de la enfermedad. En los pacientes mayores con un *antecedente familiar de rotura de aneurisma intracranial* debe considerarse la identificación sistemática de aneurismas cerebrales.

Aunque la PQRAD puede ser mortal, la supervivencia a largo plazo del paciente y de los riñones es posible una vez superada la etapa neonatal. La presentación de la enfermedad en niños de mayor edad tiene un pronóstico más favorable, de manera que más de un 80% de los niños mantiene una función renal normal durante la infancia. El dolor puede ser una manifestación de infección, hemorragia, ruptura quística, cálculos o tumores, y debe manejarse de forma apropiada con fármacos para el dolor y específicos para la etiología.

Aunque aún no se dispone de un tratamiento específico para la enfermedad, están en marcha ensayos clínicos basados en experimentos de laboratorio preclínicos prometedores. Entre estos tratamientos potenciales se incluyen los bloqueantes del sistema renina-angiotensina, antagonistas de los receptores de la vasopresina V₂ (tolvaptán) y análogos de la somatostatina. La Polycystic Kidney Disease Foundation (www.pkdcure.org) es un apoyo importante para los pacientes y sus familiares.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

541.4 Traumatismo

Prasad Devarajan

Los lactantes y los niños son más susceptibles de sufrir lesión renal tras un traumatismo contuso o penetrante en la espalda o el abdomen debido a una menor presencia de masa muscular para «proteger» el riñón. En estas circunstancias es posible observar hematuria macroscópica o microscópica, dolor en la fosa lumbar, rigidez abdominal y la presencia de otras lesiones asociadas (v. cap. 82). En ausencia de inestabilidad hemodinámica, la mayoría de los traumatismos renales puede tratarse sin necesidad de intervención quirúrgica. Los traumatismos uretrales pueden deberse a lesiones por aplastamiento, asociadas a menudo con fractura pélvica o secundarios a una lesión directa. Se debe sospechar este mecanismo cuando se detecta la presencia de sangre a nivel macroscópico en el meato uretral externo. La rabdomiolisis y la insuficiencia renal consiguiente es otra complicación de la lesión por aplastamiento que puede mejorar mediante una reposición de líquidos intensa. Puede haber alguna relación entre la hematuria microscópica y los accidentes derivados de actividades recreativas en individuos mayores de 16 años, ninguno de los cuales mostraba hipotensión ni necesidad de intervención quirúrgica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

541.5 Tumores renales

Véanse los capítulos 525 (neuroblastoma) y 526 (neoplasias renales).

Capítulo 542

Causas de hematuria en las vías urinarias inferiores

542.1 Cistitis y uretritis infecciosas

Prasad Devarajan

Las infecciones vesicales bacterianas, micobacterianas o víricas pueden originar hematuria macroscópica o microscópica (v. cap. 553).

542.2 Cistitis hemorrágica

Prasad Devarajan

La cistitis hemorrágica se define como la presencia de una hematuria mantenida y síntomas de vías urinarias bajas (p. ej., disuria, polaquíuria y urgencia miccional) en ausencia de otras situaciones hemorrágicas, como sangrado vaginal, un proceso hemorrágico generalizado o una infección bacteriana de vías urinarias bajas. En función de la gravedad, los pacientes pueden acudir con hematuria macroscópica o microscópica, a menudo con coágulos. En los casos más graves, la hemorragia puede producir la disminución de los niveles sanguíneos de hemoglobina y síntomas de obstrucción del tracto urinario inferior.

La cistitis hemorrágica puede aparecer por toxinas químicas (ciclofosfamida, penicilinas, busulfán, tiotepa, colorantes o insecticidas), vírica (adenovirus tipo 11 y 21 [v. cap. 289] y gripe A [v. cap. 285]) o secundaria a radiación o amiloidosis. Se ha señalado que el virus poliomielitis BK (v. cap. 301), presente de forma latente en huéspedes inmunocompetentes, desempeña un papel importante en la aparición de cistitis inducida por fármacos en los pacientes inmunodeprimidos. La población pediátrica sometida a trasplante de médula ósea es particularmente propensa a desarrollar cistitis hemorrágica.

Para la irritación química relacionada con el uso de ciclofosfamida, la hidratación, los lavados vesicales y el empleo de disulfuro MESNA, un

compuesto que inactiva los metabolitos de la ciclofosfamida, ayudan a proteger las paredes de la vejiga. La administración de una dosis matinal de ciclofosfamida por vía oral acompañada de una intensa pauta de hidratación también por vía oral a lo largo del día reduce el riesgo de cistitis hemorrágica de forma eficaz. El tratamiento de la cistitis hemorrágica consiste en una combinación de hidratación intravenosa intensiva, diuresis forzada, analgesia y fármacos espasmolíticos. Se recomienda consultar con un urólogo para la puesta en marcha de medidas más invasivas si la cistitis no responde al tratamiento conservador. La hematuria macroscópica secundaria a una cistitis hemorrágica de origen vírico se resuelve por lo general en una semana.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

542.3 Ejercicio intenso

Prasad Devarajan

El ejercicio físico intenso puede originar hematuria macroscópica o microscópica. La hematuria inducida por ejercicio es infrecuente en niñas y puede acompañarse de disuria. Alrededor del 30-60% de los corredores de maratón dan positivo para sangre en las tiras reactivas de orina. En un seguimiento limitado, ninguno parecía tener anomalías significativas del aparato urinario. La coloración de la orina tras el ejercicio intenso oscila entre rojo y negro. En ocasiones se detectan coágulos hemáticos en la orina. Los resultados de los urocultivos, de la pielografía intravenosa, de la cistouretrografía miccional y de la cistoscopia son normales en la mayor parte de los pacientes. Parece tratarse de un trastorno benigno y la hematuria suele desaparecer 48 horas después de la interrupción del ejercicio físico. La ausencia de cilindros hemáticos y de signos de enfermedad renal, así como la presencia de disuria y de coágulos sanguíneos en algunos pacientes, sugiere que el origen de la hemorragia se sitúa en las vías urinarias inferiores. Cuando se asocia con síntomas en una situación clínica apropiada, se debe incluir en el diagnóstico diferencial la **rabdomiolisis** con mioglobinuria o hemoglobinuria. La hidronefrosis y otras anomalías anatómicas deben tenerse en cuenta en cualquier niño que presenta hematuria (especialmente hematuria macroscópica) tras ejercicio moderado o después de un traumatismo leve. En estas situaciones está indicado realizar estudios de imagen apropiados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 3

Situaciones particularmente asociadas con proteinuria

Capítulo 543

Evaluación clínica del niño con proteinuria

Francisco X. Flores

FISIOLOGÍA NORMAL

Las propiedades selectivas de carga y tamaño de la pared capilar glomerular impiden que entren al espacio urinario cantidades importantes de albúmina, globulinas y otras proteínas plasmáticas grandes (v. cap. 535). Las proteínas de menor tamaño (proteínas de bajo peso molecular) atraviesan la pared capilar, pero son reabsorbidas en el túbulito proximal. Una cantidad muy

pequeña de proteínas que aparece normalmente en la orina es el resultado de la secreción tubular normal. La proteína que se excreta normalmente es la proteína de Tamm-Horsfall (uromodulina), una proteína secretada por los túbulos que inactiva las citocinas.

FISIOPATOLOGÍA DE LA PROTEINURIA

Pueden aparecer cantidades anormales de proteínas por tres mecanismos posibles: **proteinuria glomerular**, como resultado de una alteración en la pared capilar glomerular; **proteinuria tubular**, una lesión o disfunción tubular que da lugar a una reabsorción ineficaz, sobre todo de las proteínas de bajo peso molecular, y un **aumento de la producción de proteínas plasmáticas** (en el mieloma múltiple, la rabdomiolisis o la hemólisis), que puede condicionar la producción o la liberación de cantidades sumamente grandes de proteínas que se filtran en el glomérulo y que sobrepasan la capacidad de absorción del túbulito proximal.

MEDICIÓN DE LAS PROTEÍNAS EN ORINA

La cantidad de proteínas en orina puede medirse en muestras recogidas al azar o en un tiempo determinado (p. ej., orina de 24 horas o durante la noche). Las pruebas para cuantificar con exactitud la concentración de proteínas en orina se basan en la precipitación con ácido sulfosalicílico y en la determinación de la turbidez ([tabla 543.1](#)).

Medición de proteínas mediante tiras reactivas de orina

La concentración de proteínas total en orina puede calcularse mediante tiras de plástico impregnadas de sustancias químicas que contienen un indicador colorimétrico sensible al pH que varía de color cuando las proteínas con carga negativa, como la albúmina, se unen a él. Las tiras detectan principalmente albuminuria y son menos sensibles a otros tipos de proteinuria (proteínas de bajo peso molecular, proteína de Bence Jones, gammaglobulinas). Los cambios visuales en el color de la tira reactiva en orina representan una medida semicuantitativa del aumento de la concentración de proteínas en orina. Las tiras proporcionan cinco lecturas diferentes: negativo, trazas (10-29 mg/dl), 1+ (30-100 mg/dl), 2+ (100-300 mg/dl), 3+ (300-1.000 mg/dl) y 4+ (>1.000 mg/dl). Se observan resultados **falsos positivos** en pacientes con un pH urinario muy alto (>7), cuando la muestra de orina está muy concentrada, cuando la orina se contamina con sangre y cuando hay presencia de piuria o ante una inmersión prolongada de la tira reactiva. Se pueden obtener resultados **falsos negativos** en pacientes cuya orina presente un pH bajo (<4,5), se encuentre demasiado diluida o con grandes volúmenes de orina o con enfermedades en las que la proteinuria no se deba principalmente a la albúmina.

Las **tiras reactivas en orina se consideran positivas para proteínas** si hay más que trazas (10-29 mg/dl) en una muestra de orina con una densidad <1,010. Si la densidad de la orina es >1,015, la lectura debe ser 1+ (>30 mg/dl) para considerarse clínicamente significativa.

Las tiras reactivas únicamente proporcionan una medida cualitativa de la excreción urinaria de proteínas, por lo que en el caso de niños con proteinuria persistente se deben emplear métodos más exactos. Las **muestras de orina de 24 horas** aportan una información más precisa acerca de la excreción de proteínas que una tira reactiva de orina realizada al azar. La excreción de proteínas en orina en un niño normal es menor de 100 mg/m²/día o un total de 150 mg/día. En los recién nacidos, la excreción de proteínas es mayor, de hasta 300 mg/m²/día, dado que la reabsorción de las proteínas filtradas es menor. Un límite superior razonable de excreción normal de proteínas en niños sanos es 150 mg/24 h. De manera más específica, la excreción normal de proteínas en niños está definida como un valor ≤4 mg/m²/h; la proteinuria anormal se define por una excreción de 4-40 mg/m²/h, y se considera una proteinuria en rango nefrótico cuando los valores son >40 mg/m²/h.

La recogida de orina programada es complicada, y la sensibilidad y especificidad pueden depender de la ingesta de líquidos, del volumen de orina y de la importancia de incluir una recogida completa, sin pérdidas de orina.

Determinación del cociente proteína/creatinina en orina

La medición del cociente proteína/creatinina (Pr:Cr) en una muestra de orina seleccionada al azar ha sido sustituida en la mayoría de los casos por las muestras de orina programadas (p. ej., en 24 horas). En los niños se ha demostrado que estos cocientes guardan una relación significativa con las determinaciones de proteínas en orina de 24 horas y son de gran ayuda para el cribado de proteinuria y para la monitorización longitudinal de las cifras de proteinas en orina.

Este cociente se obtiene dividiendo la concentración en orina de proteínas (mg/dl) entre la concentración en orina de creatinina (mg/dl) para dar un valor único. Lo ideal es realizarlo en una muestra de la primera orina de la

Tabla 543.1 Métodos disponibles para comprobar la presencia de proteinuria

MÉTODO	INDICACIONES	INTERVALO NORMAL	COMENTARIOS
Tiras reactivas	Cribado sistemático de proteinuria en la consulta	Negativo o trazas en una muestra de orina concentrada (densidad específica $\geq 1,020$)	Falsos positivos si la orina es muy alcalina ($\text{pH} > 8,0$) o está muy concentrada (densidad específica $> 1,025$)
Orina de 24 h para medición de la excreción de proteínas y creatinina*	Cuantificación de proteinuria (así como aclaramientos de creatinina)	$<100 \text{ mg/m}^2/24 \text{ h}$ o $<150 \text{ mg}/24 \text{ h}$ en una muestra de orina de 24 h documentada	Mayor precisión que los análisis de orina al azar; molesto para el paciente; uso limitado en la práctica pediátrica
Muestra de orina al azar para la detección del cociente proteína/creatinina (preferiblemente en una muestra de la primera orina de la mañana)	Valoración semicuantitativa de proteinuria	$<0,2 \text{ mg proteína/mg creatinina en niños } > 2 \text{ años}$ $<0,5 \text{ mg proteína/mg creatinina en niños de 6-24 meses}$	El método más simple de cuantificación de proteinuria; menos preciso que la medición de proteinuria en orina de 24 h
Microalbuminuria	Valora el riesgo de glomerulopatía progresiva en pacientes con diabetes mellitus	$<30 \text{ mg de albúmina en orina por gramo de creatinina en la muestra de orina de primera hora de la mañana}$	El tratamiento debe intensificarse en los diabéticos con microalbuminuria

*Obsérvese que en la muestra de orina de 24 horas, debe medirse el contenido de creatinina para establecer si la muestra es realmente una recogida de orina durante 24 horas. La cantidad de creatinina en la muestra de 24 horas puede calcularse del modo siguiente: mujeres, 15-20 mg/kg; varones, 20-25 mg/kg.

Adaptada de Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, et al: Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a Pediatric Nephrology Panel Established at the National Kidney Foundation Conference on Proteinuria, Albuminuria, Risk Assessment, Detection, and Elimination (PARADE), *Pediatrics* 105(6):1242-1249, 2000.

mañana para eliminar la posibilidad de proteinuria ortostática (postural) (v. cap. 544.2). Cuando la excreción de proteínas es normal, dicha proporción es $<0,5$ en los niños menores de 2 años y $<0,2$ en niños ≥ 2 años. Un valor >2 es indicativo de proteinuria en rango nefrótico.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El hallazgo de proteinuria en los niños y adolescentes en una sola muestra de orina que no sea la de primera hora de la mañana es frecuente y oscila entre el 5 y el 15%. La prevalencia de proteinuria persistente en muestras repetidas es mucho menos frecuente. El reto consiste en distinguir al niño con una proteinuria relacionada con una enfermedad renal de un niño sano con formas transitorias o benignas de proteinuria. Cuando la proteinuria se detecta es importante determinar si es transitoria, ortostática o fija.

La **microalbuminuria** se define como la presencia de albúmina en orina por encima del nivel normal, pero por debajo del rango detectable por las tiras reactivas convencionales. En los adultos, la microalbuminuria (definida como una eliminación de albúmina en orina de 30-300 mg/g de creatinina en al menos 2-3 muestras) se acepta como prueba de nefropatía diabética y también es un factor pronóstico de enfermedad renal y cardiovascular. En los niños > 6 años, el grado medio de excreción de albúmina se sitúa entre 8 y 10 mg/g de creatinina. Del mismo modo que en los adultos, la microalbuminuria en niños se ha asociado a obesidad y predice, con especificidad razonable, la aparición de nefropatía diabética en la diabetes mellitus tipo 1.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

en los que se efectuó un análisis de orina aleatorio presentó proteinuria en una sola tira reactiva. En la edad escolar, este hallazgo es más frecuente en los adolescentes que en los niños más pequeños. En la mayor parte de los casos, los análisis seriados de orina revelan la resolución de la anomalía. Este fenómeno define la **proteinuria transitoria** cuya causa sigue siendo desconocida. Entre los factores contribuyentes definidos se incluyen una temperatura $>38,3^\circ\text{C}$, el ejercicio físico, la deshidratación, la exposición a temperaturas bajas, la insuficiencia cardíaca, el uso reciente de adrenalina, las convulsiones y el estrés. La proteinuria no suele superar el nivel 1-2+ de la tira reactiva. Los niños con esta alteración benigna no precisan exploraciones complementarias ni requieren tratamiento, y se resuelve espontáneamente o a medida que la causa se resuelve. La persistencia de proteinuria, incluso de grado bajo, indica la necesidad de efectuar otras evaluaciones complementarias.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

544.2 Proteinuria ortostática (postural)

Francisco X. Flores

La causa más frecuente de proteinuria persistente en los niños en edad escolar y en los adolescentes, que se observa hasta en un 60% de los niños con proteinuria persistente, es la proteinuria ortostática. Suele cursar de modo asintomático y su diagnóstico se realiza de modo casual al realizar un análisis de orina rutinario. Los pacientes con proteinuria ortostática eliminan una cantidad normal o mínimamente elevada de proteínas mientras permanecen en posición de decúbito supino. En bipedestación, la eliminación urinaria de proteínas puede ser 10 veces mayor, hasta alcanzar valores de 1.000 mg/24 h (1 g/24 h). *No existe hematuria, ni hipertensión, ni hipoalbuminemia, ni edema, ni alteración de la función renal.*

En un niño con proteinuria asintomática persistente, la evaluación inicial debe incluir la valoración de la proteinuria ortostática. La evaluación inicial debe realizarse mediante la recogida de una muestra de orina de primera hora de la mañana, para efectuar un análisis de orina completo y una determinación de proteínas en orina mediante el cociente de proteína urinaria por creatinina. La recogida correcta de la muestra de orina de primera hora es muy importante. El niño debe vaciar completamente la vejiga antes de irse a la cama y la orina de la primera micción debe recogerse nada más levantarse el niño. La ausencia de proteinuria (tiras reactivas negativas o trazas de proteínas y una proporción urinaria Pr:Cr $<0,2$) en la muestra de orina de primera hora de la mañana durante 3 días consecutivos confirma el diagnóstico de proteinuria ortostática. No es necesario realizar ninguna prueba complementaria y se debe tranquilizar al paciente y a su familia dada

Capítulo 544

Situaciones asociadas con proteinuria

544.1 Proteinuria transitoria

Francisco X. Flores

En la mayoría de los niños con resultados positivos para proteínas en orina en las tiras reactivas, las evaluaciones posteriores se negativizarán en las determinaciones siguientes con las tiras, y la concentración en orina será normal si se cuantifica formalmente. Aproximadamente el 10% de los niños

la naturaleza benigna de esta alteración. Por otro lado, si se detectan otras anomalías en el análisis de orina (hematuria) o si la proporción urinaria Pr:Cr es $>0,2$, debe remitirse al paciente a un nefrólogo pediátrico para que lo evalúe.

La etiología de la proteinuria ortostática es desconocida, aunque entre las posibles causas se barajan la alteración de la hemodinámica renal y la obstrucción parcial de la vena renal en la posición lordótica de bipedestación. Un aumento del índice de masa corporal (IMC) guarda una relación estrecha con la proteinuria ortostática. Los estudios de seguimiento a largo plazo realizados en adultos sugieren que la proteinuria ortostática es un proceso benigno, aunque no se han efectuado estudios similares en los niños. Por ello, es necesario mantener un seguimiento a largo plazo en los niños con el fin de descartar una proteinuria no ortostática en presencia de hematuria, hipertensión o edema, ya que dichos hallazgos pueden prefigurar una nefropatía subyacente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

544.3 Proteinuria permanente

Francisco X. Flores

Los niños con una proteinuria permanente (fija) en la muestra de la primera orina de la mañana en tres ocasiones separadas deben someterse a estudio. La proteinuria permanente se define cuando la muestra de orina de la primera hora de la mañana durante 3 días consecutivos tiene un nivel $>1+$ en la tira reactiva, con una densidad en orina $>1,015$ o una proporción proteína:creatinina $\geq 0,2$. La proteinuria permanente indica una potencial enfermedad renal que puede ser de origen glomerular o tubular.

PROTEINURIA GLOMERULAR

La pared de los capilares glomerulares está formada por tres capas: el endotelio capilar fenestrado, la membrana basal glomerular y los podocitos (con procesos podocitarios y hendiduras de filtración) (fig. 544.1). La proteinuria glomerular se debe a alteraciones en la permeabilidad a las proteínas filtradas habitualmente de cualquiera de las capas de la pared de los capilares

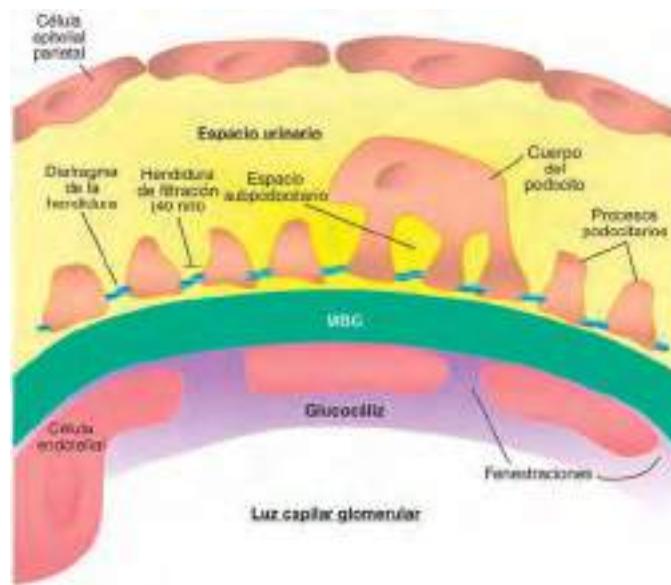


Fig. 544.1 Pared del capilar glomerular. Las tres capas de la pared capilar (células endoteliales glomerulares, membrana basal glomerular [MBG] y podocitos) actúan a modo de barrera frente a la filtración glomerular (BFG) e impiden que las proteínas y las moléculas grandes pasen desde los capilares al espacio urinario. La alteración de la BFG da lugar al paso de proteínas a través de la pared capilar, con la consiguiente proteinuria. (Adaptada de Jefferson JA, Nelson PJ, Najafian B, Shankland SJ: Podocyte disorders: core curriculum 2011, Am J Kidney Dis 58:666-677, 2011, Fig. 1.)

glomerulares y está presente en diversas enfermedades renales (tabla 544.1). La proteinuria de origen glomerular puede oscilar desde $<1\text{ g}$ hasta $>30\text{ g}/24\text{ horas}$. El podocito es la célula que suele lesionarse con más frecuencia en la mayoría de las enfermedades glomerulares caracterizadas por una proteinuria intensa.

Se debe sospechar la existencia de proteinuria glomerular en cualquier paciente que presente un cociente proteína:creatinina >1 o cualquier grado de proteinuria en la orina de primera hora de la mañana, acompañado de hipertensión, hematuria con sedimento urinario activo, edema o disfunción renal (elevación de nitrógeno ureico, creatinina). Los trastornos caracterizados principalmente por proteinuria son el síndrome nefrótico idiopático (enfermedad por cambios mínimos), causas secundarias de síndrome nefrótico, la glomerulosclerosis segmentaria y focal, la glomerulonefritis proliferativa mesangial, la nefropatía membranosa, la glomerulonefritis membranoproliferativa, la nefropatía diabética y la glomerulopatía asociada a la obesidad. Otros trastornos renales que pueden incluir proteinuria como una característica importante son la glomerulonefritis aguda postinfecciosa, la nefropatía por inmunoglobulina A, la nefritis en lupus eritematoso sistémico, la nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein y el síndrome de Alport.

En la valoración inicial de un niño con proteinuria permanente se debe incluir la medición del nivel de creatinina y de electrolitos séricos, la

Tabla 544.1 Causas de proteinuria

PROTEINURIA TRANSITORIA

- Fiebre
- Ejercicio físico
- Deshidratación
- Exposición al frío
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Convulsión
- Estrés

PROTEINURIA ORTOSTÁTICA (POSTURAL)

ENFERMEDADES GLOMERULARES CARACTERIZADAS POR PROTEINURIA AISLADA

- Síndrome nefrótico idiopático (cambios mínimos)
- Glomerulosclerosis segmentaria y focal
- Causas secundarias de síndrome nefrótico (v. cap. 545)
- Glomerulonefritis proliferativa mesangial
- Nefropatía membranosa
- Glomerulonefritis membranoproliferativa
- Amiloidosis
- Nefropatía diabética
- Nefropatía de células falciformes

ENFERMEDADES GLOMERULARES CON PROTEINURIA COMO CARACTÉRISTICA PRINCIPAL

- Glomerulonefritis aguda postinfecciosa (estreptocócica, endocarditis, virus de hepatitis B y C, VIH)
- Nefropatía por inmunoglobulina A
- Nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein
- Nefritis lúpica
- Enfermedad del suero
- Síndrome de Alport
- Trastornos vasculíticos
- Nefropatía por reflujo

ENFERMEDADES TUBULARES

- Cistinosis
- Enfermedad de Wilson
- Síndrome de Lowe
- Enfermedad de Dent (nefrolitiasis recesiva ligada al cromosoma X)
- Galactosemia
- Nefritis tubulointersticial
- Intoxicación por metales pesados
- Necrosis tubular aguda
- Displasia renal
- Poliquistosis renal
- Nefropatía de reflujo
- Rechazo de trasplante renal
- Fármacos (aminoglucósidos, cisplatino, penicilamina, litio, antiinflamatorios no esteroideos, ciclosporina)
- Metales pesados (plomo, oro, mercurio)

proporción de proteína:creatinina en la orina de primera hora de la mañana, el nivel de albúmina sérica, los niveles de complemento y ANA. Se debe remitir al niño a un nefrólogo pediátrico para su estudio y tratamiento. A menudo resulta necesario realizar la biopsia renal para establecer un diagnóstico y orientar el tratamiento.

En pacientes asintomáticos con proteinuria leve (cociente proteína:creatinina en orina de 0,2-1) en los que el resto de las exploraciones son normales, la biopsia renal no estaría indicada ya que el proceso subyacente puede ser transitorio o resolverse, o porque en estas etapas de la enfermedad puede que las alteraciones anatopatológicas propias de una enfermedad crónica aún no sean evidentes. Por tanto, estos pacientes deben ser evaluados de forma periódica (cada 4-6 meses a menos que el paciente presente o desarrolle síntomas) por medio de una exploración física completa, medición de la presión arterial, análisis de orina, determinación de creatinina sérica y del cociente proteína:creatinina en la orina de primera hora de la mañana. Las únicas indicaciones para realizar una biopsia renal son la presencia de proteinuria creciente (cociente proteína:creatinina en orina >1) y/o el desarrollo de hematuria con sedimento urinario activo, hipertensión o disminución de la función renal.

PROTEINURIA TUBULAR

Diversas enfermedades renales en las que participa principalmente el compartimiento tubulointersticial del riñón pueden causar proteinuria permanente de bajo grado (cociente proteína:creatinina en orina <1). Los riñones de las personas sanas filtran cantidades elevadas de proteínas de peso molecular inferior al de la albúmina a través del glomérulo. Posteriormente, estas son reabsorbidas en el túbulos proximal. La lesión de los túbulos proximales puede producir una disminución en la capacidad de reabsorción, con la consiguiente eliminación urinaria de proteínas de bajo peso molecular.

La proteinuria de origen tubular (v. tabla 544.1) se puede observar en enfermedades hereditarias o adquiridas y puede asociarse a otros signos de lesión tubular proximal, como el síndrome de Fanconi (glucosuria, fosfaturia, pérdida de bicarbonato y aminoaciduria). La proteinuria de origen tubular es un hallazgo constante en los pacientes con síndrome tubular ligado al cromosoma X. La enfermedad de Dent es producida por mutaciones de los canales de cloruro renales.

En los pacientes asintomáticos, la proteinuria persistente es con mayor frecuencia de origen glomerular que tubular. En los casos ocultos se puede diferenciar el origen glomerular o tubular de la proteinuria mediante electroforesis de la orina. En la proteinuria de origen tubular no se detecta albúmina, o solo trazas, mientras que en la proteinuria glomerular la albúmina es la proteína más abundante.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

ETIOLOGÍA

La mayoría de los niños con síndrome nefrótico presenta un síndrome nefrótico **primario** o idiopático (tabla 545.1). Las lesiones glomerulares asociadas a síndrome nefrótico idiopático son la enfermedad de cambios mínimos (la más frecuente), la glomerulosclerosis segmentaria y focal, la glomerulonefritis membranoproliferativa, la nefropatía membranosa y la glomerulopatía (tabla 545.2). Estas etiologías se distribuyen de forma diferente según la edad (fig. 545.1). El síndrome nefrótico también puede ser **secundario** a enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso sistémico, la púrpura de Henoch-Schönlein, el cáncer (linfoma y leucemia) y las infecciones (hepatitis, VIH y paludismo) (v. tabla 545.1). Algunos síndromes de proteinuria **hereditarios** se deben a mutaciones en genes que codifican componentes proteicos esenciales del aparato de filtración glomerular (tabla 545.3).

PATOGENIA

Papel del podocito

El trastorno subyacente en el síndrome nefrótico es el aumento de la permeabilidad de la pared capilar glomerular, lo que da lugar a proteinuria masiva e hipoalbuminemia. El podocito desempeña un cometido crucial en el desarrollo de la proteinuria y en la progresión de la glomerulosclerosis (fig. 545.2). El podocito es una célula epitelial sumamente diferenciada localizada en el exterior del asa capilar glomerular. Los procesos podocitarios son extensiones de los podocitos que finalizan sobre la membrana basal glomerular. Estos procesos se entrelazan con los de los podocitos adyacentes y están conectados por una hendidura denominada hendidura diafragmática. Los podocitos funcionan como sostén estructural del asa capilar, son un componente importante de la barrera de filtración glomerular de las proteínas y están implicados en la síntesis y reparación de la membrana basal glomerular. La hendidura diafragmática no es un simple filtro pasivo, sino que consta de numerosas proteínas que contribuyen a vías de señalización complejas y que desempeñan un papel importante en la función de los podocitos. Algunos de los componentes proteicos de relevancia de la hendidura diafragmática son la nefrina, la podocina, el CD2AP y la α -actinina 4. La lesión de los podocitos o las mutaciones de los genes que producen proteínas de los podocitos pueden ocasionar una proteinuria en rango nefrótico (v. tabla 545.3). El cribado genético de 1.655 pacientes con síndrome nefrótico resistente a corticoides y síndrome nefrótico congénito en la cohorte europea PodoNet mostró que las mutaciones más comunes fueron en *NPHS1* y en *NPHS2*. La proporción de pacientes con mutaciones genéticas de los genes podocitarios disminuyó con la edad: 66% en pacientes con síndrome nefrótico congénito y del 15-16% en los pacientes de edad escolar.

En las variantes idiopática, hereditaria o secundaria del síndrome nefrótico, el podocito sufre agresiones inmunitarias y no inmunitarias que provocan el borramiento de los procesos podocitarios, una disminución en el número de podocitos funcionales y una alteración de la integridad de la hendidura diafragmática. El resultado final es una «pérdida» de proteínas a través de la pared capilar glomerular hacia el espacio urinario.

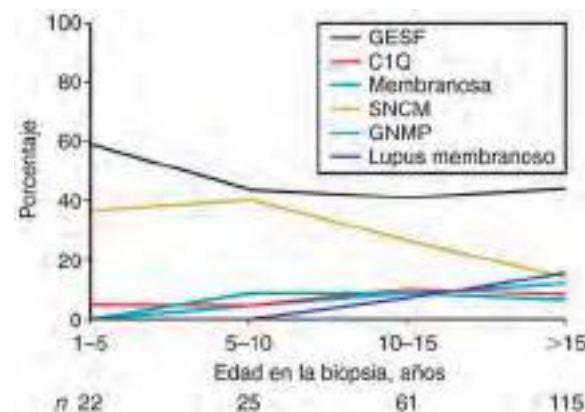


Fig. 545.1 Resultados de la biopsia renal en 223 niños con proteinuria, realizada para confirmar el diagnóstico (Glomerular Disease Collaborative Network, J. Charles Jennette, MD, Hyunsook Chin, MS, y D.S. Gipson, 2007). C1Q, nefropatía; GESF, glomerulosclerosis segmentaria y focal; GNMP, glomerulonefritis membranoproliferativa; n, número de pacientes; SNCM, síndrome nefrótico de cambios mínimos. (De Gipson DS, Massengill SF, Yao L, et al: Management of childhood onset nephrotic syndrome, Pediatrics 124:747-757, 2009.)

Tabla 545.1 Causas de síndrome nefrótico en la infancia

SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO	CAUSAS SECUNDARIAS DE SÍNDROME NEFRÓTICO
Enfermedad de cambios mínimos	Infecciones
Glomerulosclerosis segmentaria y focal	Endocarditis
Nefropatía membranosa	Hepatitis B, C
Glomerulonefritis asociada a síndrome nefrótico por glomerulonefritis membranoproliferativa, glomerulonefritis en semilunas, nefropatía por IgA	VIH-1
TRASTORNOS GENÉTICOS ASOCIADOS A PROTEINURIA O SÍNDROME NEFRÓTICO (v. también tabla 545.3)	Mononucleosis infecciosa
Síndrome nefrótico (típico)	Citomegalovirus
Síndrome nefrótico congénito tipo finlandés (ausencia de nefrina)	Paludismo
Glomerulosclerosis segmentaria y focal (mutaciones en nefrina, podocina, MYO1E, α -actina 4, TRPC6)	Sífilis (congénita y secundaria)
Esclerosis mesangial difusa (mutaciones en la cadena β 2 de la laminina)	Toxoplasmosis
Síndrome de Denys-Drash (mutaciones en el factor de transcripción WT1)	Tuberculosis
Síndrome nefrótico congénito con afectación pulmonar y cutánea (mutación en la integrina α -3)	Esquistosomiasis
Trastornos mitocondriales	Filariasis
Proteinuria con o sin síndrome nefrótico	Fármacos
Síndrome uña-rótula (mutación en el factor de transcripción LMX1B)	Captopril
Síndrome de Alport (mutación en los genes encargados de la biosíntesis de colágeno)	Penicilamina
Síndromes multisistémicos con o sin síndrome nefrótico	Oro
Síndrome de Galloway-Mowat	Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth	Pamidronato, otros bifosfonatos
Síndrome de Jeune	Interferón
Síndrome de Cockayne	Mercurio
Síndrome de Laurence-Moon-Biedl-Bardet	Heroína
Trastornos metabólicos con o sin síndrome nefrótico	Litio
Síndrome de Alagille	Rifampicina
Déficit de α_1 -antitripsina	Sulfasalazina
Enfermedad de Fabry	
Acidemia glutárica	
Enfermedad del almacenamiento de glucógeno (glucogenosis)	
Síndrome de Hurler	Trastornos inmunológicos o alérgicos
Lipodistrofia parcial	Síndromes vasculíticos
Citopatías mitocondriales	Enfermedad de Castleman
Enfermedad de las células falciformes	Enfermedad de Kimura
	Picadura de abeja
	Veneno de serpiente
	Alérgenos alimenticios
	Enfermedad del suero
	Hiedra venenosa, roble venenoso
	Asociado a cáncer
	Tumor de Wilms
	Linfoma
	Feocromocitoma
	Leucemia
	Timoma
	Tumores sólidos
	Hiperfiltración glomerular
	Oligomeganefronia
	Obesidad mórbida
	Adaptación a la disminución de nefronas

De Eddy AA, Symons JM: Nephrotic syndrome in childhood, Lancet 362:629-638, 2003.

Tabla 545.2 Resumen de las principales enfermedades renales que se manifiestan como síndrome nefrótico idiopático

CARACTERÍSTICAS	SÍNDROME NEFRÓTICO DE CAMBIOS MÍNIMOS	GLOMERULOSCLEROSIS SEGMENTARIA Y FOCAL	NEFROPATÍA MEMBRANOSA	GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA	
				Tipo I	Tipo II
DEMOGRÁFICAS					
Edad (años)	2-6, adultos a veces	2-10, adultos a veces	40-50	5-15	5-15
Sexo (varón:mujer)	2:1	1,3:1	2:1	1:1	1:1
MANIFESTACIONES CLÍNICAS					
Síndrome nefrótico	100%	90%	80%	60%*	60%*
Proteinuria asintomática	0	10%	20%	40%	40%
Hematuria (microscópica o macroscópica)	10-20%	60-80%	60%	80%	80%
Hipertensión	10%	20% temprana	Infrecuente	35%	35%
Progresión a la insuficiencia renal	No evolución	10 años	50% en 10-20 años	10-20 años	5-15 años
Enfermedades asociadas	Generalmente ninguna	VIH, consumo de heroína, drenanocitosis, nefropatía por reflujo	Trombosis de vena renal, fármacos, LES, hepatitis B y C, tumores	Ninguna	Lipodistrofia parcial

Tabla 545.2 Resumen de las principales enfermedades renales que se manifiestan como síndrome nefrótico idiopático (cont.)

CARACTERÍSTICAS	SÍNDROME NEFRÓTICO DE CAMBIOS MÍNIMOS	GLOMERULOSCLEROSIS SEGMENTARIA Y FOCAL	NEFROPATÍA MEMBRANOSA	GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA	
				Tipo I	Tipo II
GENÉTICA	Ninguna, salvo en el síndrome nefrótico congénito (v. tabla 545.3)	Mutaciones en genes de podocina, α -actinina-4, canal TRPC6, INF-2, MYH-9	Ninguna	Ninguna	Ninguna
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	Signos de síndrome nefrótico ↑ BUN en un 15-30% Valores de complemento normales	Signos de síndrome nefrótico ↑ BUN en un 20-40% Valores de complemento normales	Signos de síndrome nefrótico Valores de complemento normales	C1, C4, C3-C9 disminuidos	C1, C4 normales, C3-C9 disminuidos
ANATOMÍA PATOLÓGICA RENAL					
Microscopia óptica	Normal	Lesiones escleróticas focales	MBG engrosada, espículas	MBG engrosada, proliferación	Lobulación
Inmunofluorescencia	Negativa	IgM, C3 en las lesiones	Depósitos granulares finos de IgG, C3	Depósitos granulares de IgG, C3	Solo C3
Microscopia electrónica	Fusión podocitaria	Fusión podocitaria	Depósitos subepiteliales	Depósitos mesangiales y subendoteliales	Depósitos densos
REMISIÓN ALCANZADA DESPUÉS DE 8 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON CORTICOIDEOS	90%	15-20%	Resistente	Indeterminada/ resistente	Indeterminada/ resistente

*Frecuencia aproximada como causa de síndrome nefrótico idiopático. Alrededor de un 10% de los casos de síndrome nefrótico en los adultos se debe a diversas enfermedades que por lo general se presentan como una glomerulonefritis aguda.

†, elevado; BUN, nitrógeno ureico en sangre; C, complemento; Ig, inmunoglobulina; LES, lupus eritematoso sistémico; MBG, membrana basal glomerular.

Modificada de Couser WG: Glomerular disorders. En Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC (eds): *Cecil textbook of medicine*, 19/e, Philadelphia, 1992, WB Saunders, p. 560.

Tabla 545.3 Genes causantes y patrones histológicos del síndrome nefrótico por tiempo de aparición de la enfermedad

	CAUSA	HERENCIA/ LOCUS	GEN/PROTEÍNA	CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS
INICIO CONGÉNITO (0-3 MESES)				
Aislado	Síndrome nefrótico congénito de tipo finlandés (SNCF) SNCR recesivo, tipo 2 SNCR recesivo, tipo 3 EMD aislado SNCR recesivo SNCR recesivo + sordera SNCR dominante + sordera EMD + hallazgos neurológicos SN + enfermedad pulmonar y de la piel Síndrome nefrótico sensible a los corticoides	AR AR AR AR AR AR AD/11q24 AR AR AR/2p12-13.2	NPHS1/nefrina NPHS2/podocina NPHS3/PLCE1 WT1 COQ2 COQ6 Desconocido ARHGDIA/inhibidor de la disociación del GDP de Rho (GDI) α ITGA3/integrina- α 3 Desconocido	Dilatación radial del túbulo proximal GESF/CMG EMD EMD GESF, colapso GESF GESF EMD EMD CMG/GESF
Sindrómico	Síndrome de Denys-Drash Síndrome de Pierson Síndrome uña-rótula Síndrome de Frasier Displasia inmunológica de Schimke Epidermolisis bullosa + GESF Síndrome de Galloway-Mowat	AD AR AD AD AR AR AR	WT1 LAMB2/laminina- β 2 LMX1B/LIM factor de transcripción homeobox-1 β WT1 SMARCAL1 ITGB4/integrina- β 4 Desconocido	EMD GESF GESF GESF GESF CMG a GESF
INICIO EN LA INFANCIA				
Genético	SNCS recesivo SNCR recesivo SNCR recesivo SNCR recesivo EMD aislado SNCR recesivo + sordera o discapacidad intelectual SNCR SNCR	AR AR AR AR AD AR AR	EMP2/proteína de membrana epitelial 2 NPHS2/podocina NPHS1/nefrina NPHS3/PLCE1 WT1 ARHGDIA MYOE1/miosina E de tipo I no muscular PTPRO/GLEPP1 receptor de la proteína tirosina fosfatasa tipo O/proteína epitelial glomerular-1	GESF/CMG GESF/CMG EMD EMD EMD GESF GESF

Tabla 545.3 Genes causantes y patrones histológicos del síndrome nefrótico por tiempo de aparición de la enfermedad (cont.)

CAUSA	HERENCIA/ LOCUS	GEN/PROTEÍNA	CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS
INICIO EN JÓVENES-ADULTOS			
Genético	SNCR	AR o esporádico	NPHS2 (p.R229Q)
	SNCR familiar	AD	INF2/familia de la formina de proteínas reguladoras de la actina
	GESF, tipo 1	AD/19q13	ACTN4/α-actinina-4
	GESF, tipo 2	AD/11q21-22	TRPC6/canal receptor de catión de potencial transitorio
	GESF, tipo 3	AR-AD/6p12	CD2AP/Proteína asociada a CD2
	SNCR	AR	PTPRO/GLEPP1 receptor de la proteína tirosina fosfatasa tipo O/proteína epitelial glomerular-1
	SNCR (sin síntomas extrarrenales)	AR	ADCK4/aarF cinasa con dominio 4
		AD o esporádico	LMX1B codifica el factor de transcripción que contiene el homeodomino
			GESF
			GESF

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; CMG, cambios mínimos glomerulares; EMD, esclerosis mesangial difusa; GESF, glomerulosclerosis segmentaria y focal; SN, síndrome nefrótico; SNCR, síndrome nefrótico corticorresistente.

De Bakaloglu SA, Schaefer F: Diseases of the kidney and urinary tract in children. En Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, et al (eds): Brenner & Rector's the kidney, 10/e, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 74-2.

Papel del sistema inmunitario

El síndrome nefrótico de cambios mínimos (SNCM) puede aparecer secundario a infecciones virales y a sobrecargas de alérgenos. También se ha observado en niños con linfoma de Hodgkin y linfomas de linfocitos T. La inmunosupresión que aparece tras la administración de fármacos como corticooides y ciclosporina proporciona pruebas indirectas adicionales de que el sistema inmunitario contribuye a la patogenia global del síndrome nefrótico.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS DEL SÍNDROME NEFRÓTICO

Edema

El edema es el síntoma de presentación más frecuente en los niños con síndrome nefrótico. A pesar de su prevalencia prácticamente universal, su mecanismo de producción no se conoce con exactitud. Hay dos teorías contrapuestas, la *hipótesis de hipovolemia* y la *hipótesis de hipervolemia*, que se han propugnado como mecanismos responsables del edema nefrótico.

La *hipótesis de hipovolemia* se basa en que la proteinuria en rango nefrótico condiciona una disminución de la concentración de proteínas plasmáticas, con la consiguiente reducción de la presión oncótica intravascular. Esto conduce a una fuga de agua plasmática hasta el espacio intersticial, lo que genera el edema. La reducción de volumen en el compartimento intravascular estimula la liberación de hormona antidiurética y de factor natriurético auricular, lo cual, junto con la aldosterona, condiciona un aumento de la retención de sodio y agua en los túbulos. Por tanto, la retención de sodio y agua es una consecuencia de la hipovolemia intravascular.

Esta hipótesis no explica el cuadro clínico de algunos pacientes con edema causado por síndrome nefrótico y con signos clínicos de sobrecarga de volumen intravascular, no con hipovolemia. El tratamiento de estos pacientes únicamente con albúmina puede no ser suficiente para inducir la diuresis sin la administración simultánea de diuréticos. Además, la reducción del eje renina-aldosterona con antagonistas del receptor mineral-corticoide no consigue un aumento notorio en la excreción de sodio. Durante el inicio del SNCM, muchos niños manifestarán un aumento de la diuresis antes de que su excreción de proteínas en orina se reduzca.

La *hipótesis de la hipervolemia* postula que el síndrome nefrótico se asocia a una retención de sodio primaria, con la consiguiente expansión de la volemia y la fuga del exceso de líquido hacia el intersticio. Cada vez hay más pruebas de que el canal del sodio epitelial en el túbulo distal puede desempeñar un papel clave en la reabsorción del sodio en el síndrome nefrótico. La fragilidad clínica de esta hipótesis se pone de manifiesto por la gran cantidad de pacientes con síndrome nefrótico que presentan un cuadro clínico obvio de hipovolemia intravascular: presión arterial baja, taquicardia y hemococoncentración elevada. Además, no basta con la administración aislada de amilorida, un antagonista del canal del sodio epitelial, para inducir una diuresis adecuada.

La finalidad del tratamiento debe ser una reducción gradual del edema mediante la administración prudente de diuréticos, restricción de sodio y, en caso de necesidad, la administración prudente de infusiones intravenosas de albúmina.

Hiperlipidemia

Existen varias alteraciones en el perfil lipídico en los niños con síndrome nefrótico, como un aumento del colesterol, de los triglicéridos, de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). El valor de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se mantiene invariable o bajo. En los adultos, esto provoca un incremento del riesgo cardiovascular, aunque las implicaciones en los niños no son tan graves, sobre todo en aquellos con un síndrome nefrótico que responde a corticooides. Parece que la hiperlipidemia es el resultado de un aumento de la síntesis de los lípidos y de una disminución de su catabolismo. Aunque la administración de hipolipemiantes en los adultos es algo habitual, en los niños es inusual.

Aumento de la susceptibilidad a infecciones

Los niños con síndrome nefrótico tienen un riesgo elevado de padecer infecciones, como celulitis, peritonitis bacteriana espontánea y bacteriemia. Esto se debe a muchos factores, pero sobre todo a la hipoglobulinemia secundaria a las pérdidas urinarias de inmunoglobulina G (IgG). Además, los defectos en la cascada del complemento por la pérdida urinaria de algunos factores (sobre todo C3 y C5), y de factores de la vía alternativa, como B y D, condicionan un deterioro de la opsonización de microorganismos. Los niños con síndrome nefrótico corren un riesgo significativamente mayor de infección por bacterias encapsuladas y, en concreto, de enfermedad neumocócica. La *peritonitis bacteriana espontánea* se manifiesta con fiebre, dolor abdominal y signos peritoneales. Aunque *Pneumococcus* es la causa más frecuente de peritonitis, las bacterias gramnegativas también se asocian a un número significativo de casos. Los niños con síndrome nefrótico y fiebre, u otros signos de infección, deben ser evaluados minuciosamente, realizando los cultivos convenientes, y deben recibir el tratamiento antibiótico adecuado a tiempo y de forma empírica. Los recuentos de leucocitos peritoneales >250 células/μl son sumamente sugestivos de peritonitis bacteriana espontánea.

Hipercoagulabilidad

El síndrome nefrótico produce un estado de hipercoagulabilidad como consecuencia de múltiples factores: estasis vascular secundaria a hemoconcentración e hipovolemia, aumento del número de plaquetas y de su capacidad de agregación y cambios en las concentraciones de factores de la coagulación. Hay un aumento de la producción hepática de fibrinógeno junto con pérdida urinaria de factores antitrombóticos, como antitrombina III y proteína S. Cualquier lecho venoso puede ser la localización de una trombosis venosa profunda, como los senos venosos cerebrales y las venas

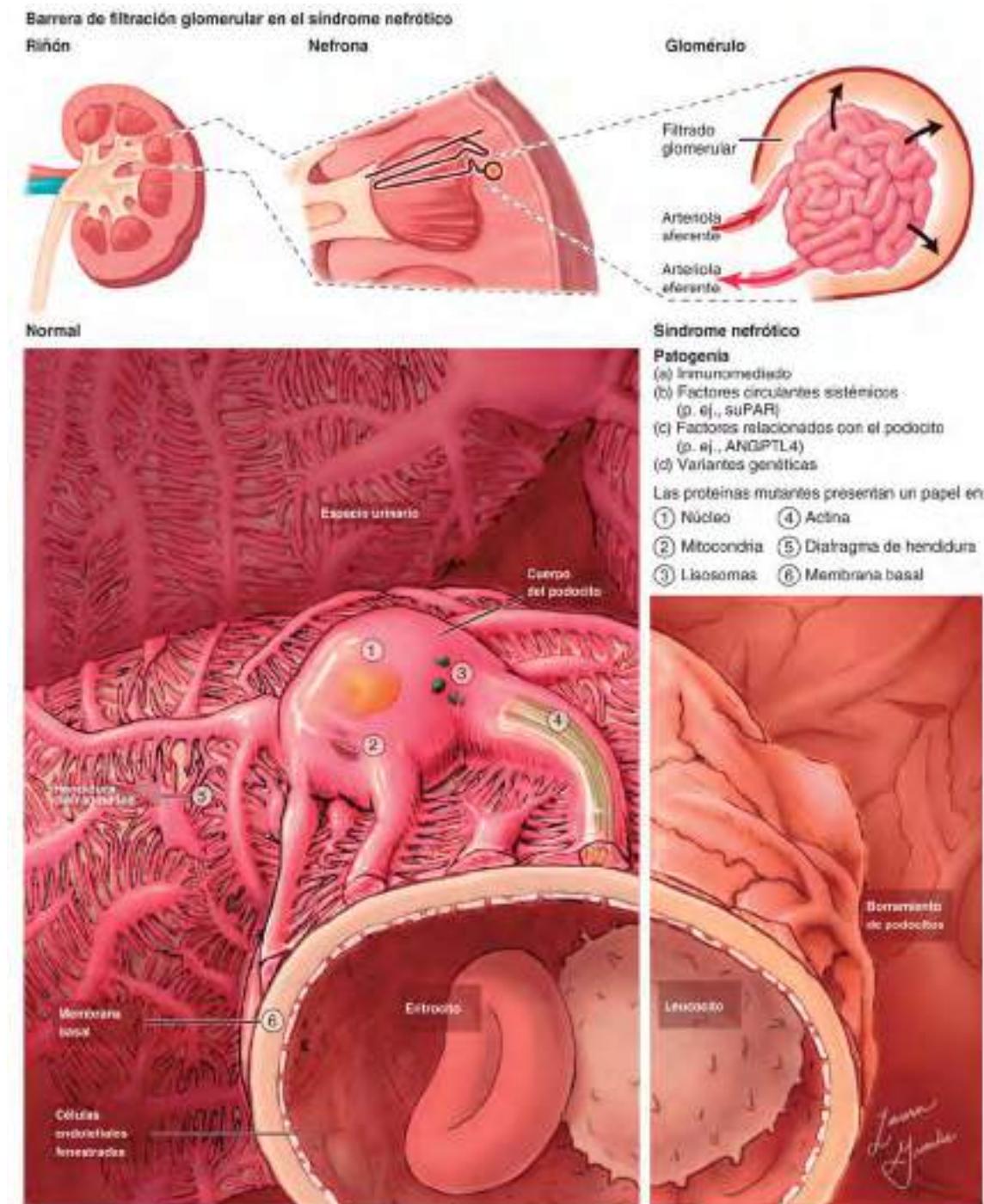


Fig. 545.2 Barrera de filtración glomerular y patogenia del síndrome nefrótico idiopático. Dentro del riñón está el globerulo, un ovillo capilar que filtra la sangre. El podocito, la membrana basal glomerular y el endotelio glomerular fenestrado forman la barrera de filtración glomerular, que permite que el ultrafiltrado pase al espacio urinario. El podocito presenta extensas prolongaciones celulares que se interdigitán, y estos procesos podálicos o pedicelos están conectados por el diafragma de hendidura. En el síndrome nefrótico, hay un borramiento extenso de los podocitos y una pérdida de esta barrera para las proteínas, lo que permite que el exceso de albúmina sérica se filtre a la orina. Se hipotetiza que la patogenia del síndrome nefrótico idiopático está mediada por el sistema inmunológico y se debería a un factor circulante sistémico derivado de los podocitos, o, en formas más raras o familiares, una variante genética. Numerosas mutaciones están asociadas con el síndrome nefrótico corticorresistente y afectan a varias partes del podocito en sí o a otros componentes de la membrana basal glomerular. Entre ellas se incluyen las mutaciones que afectan al núcleo del podocito, las mitocondrias o los lisosomas, el diafragma de hendidura o citoesqueleto de actina y la membrana basal glomerular. La nefrina, la podocina y el CD2AP, por ejemplo, son componentes esenciales de una estructura con forma de cremallera que abarca los procesos interdigitales del podocito y el diafragma de hendidura, y se unen directamente al citoesqueleto de actina del podocito. El citoesqueleto de actina se apoya además en microfilamentos que mantienen la estabilidad estructural y facilitan la naturaleza dinámica de la estructura y función de los podocitos. La importancia de estos microfilamentos es evidente porque las mutaciones tanto en α -actinina 4 como en INF2, que están implicadas en la regulación y polimerización de la actina, producen GESF. (De Noone DG, Iijima K, Parekh R: Idiopathic nephrotic syndrome in children, Lancet 392:61-72, 2018, Fig. 2.)

pulmonares. El riesgo clínico es bajo en los niños (2-5%) comparado con los adultos, aunque pueden producirse consecuencias graves.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

545.1 Síndrome nefrótico idiopático

Elif Erkan

El síndrome nefrótico idiopático constituye alrededor del 90% de los casos de síndrome nefrótico en la infancia. El síndrome nefrótico está asociado a enfermedad glomerular primaria sin evidencia de una enfermedad o fármaco etiológico identificable. Se pueden encontrar muchos tipos histológicos: enfermedad de cambios mínimos, proliferación mesangial, glomerulosclerosis segmentaria y focal, nefropatía membranosa y glomerulonefritis membranoproliferativa.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En el síndrome nefrótico de cambios mínimos (SNCM) ($\geq 85\%$ de todos los casos de síndrome nefrótico en niños), los glomérulos pueden presentar una morfología normal o un aumento mínimo de la matriz y las células mesangiales. Los estudios con inmunofluorescencia suelen ser negativos, y el único hallazgo que se observa mediante microscopía electrónica es el borramiento de los procesos podocitarios en las células epiteliales. Más del 95% de los niños con enfermedad de cambios mínimos responde al tratamiento con corticoides.

El grupo con **proliferación mesangial** se caracteriza por un incremento difuso de células y de la matriz mesangial observado mediante microscopía óptica. La microscopía de inmunofluorescencia revela trazas o 1+ de tinción de IgM y/o IgA en el mesangio. Con microscopía electrónica se pone de manifiesto un aumento de la matriz y del número de células mesangiales, así como el borramiento de los procesos podocitarios de las células epiteliales. Alrededor del 50% de los pacientes pertenecientes a esta variedad histológica responde al tratamiento con corticoides.

La microscopía óptica en el grupo con **glomerulosclerosis segmentaria y focal** (GESF) muestra lesiones que son focales (presentes solo en algunos glomérulos) y segmentarias (localizadas en ≥ 1 penachos intraglomerulares). Las lesiones en la microscopía óptica consisten en esclerosis segmentaria con proliferación celular mesangial (fig. 545.3 y v. tabla 545.2). La microscopía de inmunofluorescencia es positiva para tinción de IgM y de C3 en las áreas de esclerosis segmentaria. La microscopía electrónica revela cicatrización segmentaria del penacho glomerular con obstrucción de la luz capilar glomerular. En una revisión de muestras de anatomía patológica renal de 138 pacientes con GESF se encontró que la presencia de una lesión en la punta (localizada en el 25% del penacho exterior junto al origen del túbulito proximal) estaba correlacionada con la raza caucásica y una progresión más lenta, mientras que la variante colapsante de la GESF tenía la mayor tasa de progresión con una predilección por los afroamericanos.

Se pueden observar lesiones compatibles con GESF en la infección por el VIH, en pacientes con reflujo vesicoureteral y en heroinómanos o adictos a otras drogas por vía intravenosa. Solo el 20% de los pacientes con GESF responde al tratamiento con prednisona. La enfermedad suele ser progresiva

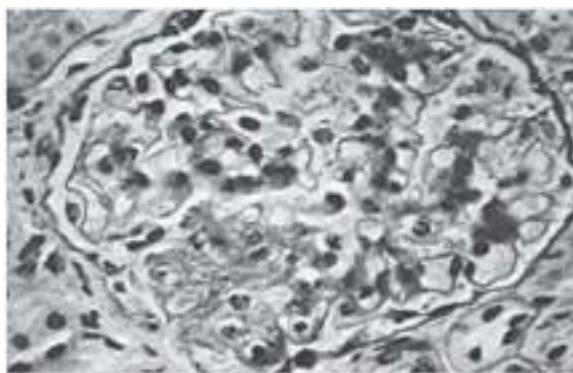


Fig. 545.3 Glomérulo de un paciente con síndrome nefrótico resistente a corticoides. En él se observa hipercelularidad mesangial y una zona de esclerosis en la región inferior ($\times 250$).

y tiende a afectar a todos los glomérulos con enfermedad renal terminal en la mayor parte de los pacientes.

SÍNDROME NEFRÓTICO DE CAMBIOS MÍNIMOS

Manifestaciones clínicas

La incidencia del síndrome nefrótico idiopático es superior en niños que en niñas (2:1) y aparece con mayor frecuencia entre los 2 y los 6 años (v. fig. 545.1). Sin embargo, existen casos descritos en edades tan tempranas como los 6 meses de vida y también en adultos. El SNCM está presente en el 85-90% de los pacientes <6 años. Por el contrario, solo el 20-30% de los adolescentes que presentan por primera vez un síndrome nefrótico tiene un SNCM. La causa más frecuente de síndrome nefrótico idiopático en el grupo de más edad es la GESF. La GESF es la causa más frecuente de enfermedad renal terminal en adolescentes. La incidencia de la GESF ha ido en aumento; los afroamericanos se consideran una población de especial riesgo.

El episodio inicial de síndrome nefrótico idiopático, así como sus posteriores recidivas, puede originarse a partir de infecciones leves o, con menos frecuencia, como consecuencia de picaduras de insectos, de abejas o como reacción a la hiedra venenosa.

La enfermedad suele debutar en los niños con la aparición de un edema moderado en la región periorcular y en las extremidades inferiores. Debido a la presencia de este edema periorbitario que disminuye a lo largo del día, en ocasiones el síndrome nefrótico puede confundirse inicialmente con un proceso alérgico. Pero con el paso del tiempo, el edema se generaliza y se desarrolla ascitis, derrame pleural y edema en los órganos genitales. Es frecuente observar anorexia, irritabilidad, dolor abdominal y diarrea. Las características relevantes del síndrome nefrótico idiopático de cambios mínimos son la ausencia de hipertensión y hematuria macroscópica (anteriormente denominadas características nefríticas).

Ante un niño con un edema importante se debe plantear el diagnóstico diferencial con la enteropatía perdedora de proteínas, la insuficiencia hepática, la insuficiencia cardíaca, la glomerulonefritis aguda o crónica y la malnutrición proteica. Debería considerarse un diagnóstico distinto a SNCM en caso de edad <1 año, antecedentes familiares de síndrome nefrótico, presencia de hallazgos extrarrenales (p. ej., artritis, exantema, anemia), hipertensión o edema pulmonar, insuficiencia renal aguda o crónica, y hematuria macroscópica.

Diagnóstico

Recomendaciones para el estudio inicial de los niños con síndrome nefrótico

Confirmación del diagnóstico de síndrome nefrótico. El diagnóstico de síndrome nefrótico se confirma mediante el análisis en la primera orina de la mañana del cociente proteína/creatinina y la determinación en suero de electrolitos, nitrógeno ureico, creatinina, albúmina y colesterol, pruebas para descartar variantes secundarias de síndrome nefrótico (niños de 10 años o más), determinaciones del factor de complemento C3, de anticuerpos antinucleares de ADN bícatenario, de hepatitis B y C, y de VIH en poblaciones de alto riesgo, así como la biopsia renal (en niños de 12 años o más con menos probabilidad de padecer un SNCM).

El análisis de orina revela la presencia de una proteinuria 3+ o 4+, y en un 20% de los niños se observa hematuria microscópica. El cociente proteína:creatinina en orina suele ser mayor de 2. El nivel de creatinina sérica suele ser normal, pero también puede estar anormalmente elevado debido a la disminución de la perfusión renal que resulta de la reducción del volumen intravascular. El nivel de albúmina sérica suele ser $<2,5$ g/dl y los niveles séricos de colesterol y de triglicéridos suelen encontrarse elevados. Los niveles de complemento sérico son normales. Si el paciente se ajusta al cuadro clínico convencional del SNCM, no se realiza de forma rutinaria una biopsia renal.

Tratamiento

El primer episodio de síndrome nefrótico en un niño con edema leve o moderado puede tratarse de forma ambulatoria. No todos los hospitales principales realizan este tratamiento ambulatorio porque el periodo necesario para formar a la familia sobre todos los aspectos de la enfermedad puede requerir un ingreso hospitalario breve. Los padres de los niños deben ser capaces de reconocer los signos y los síntomas de las complicaciones de la enfermedad y sus tratamientos y deben aprender a utilizar e interpretar los resultados de las tiras reactivas en orina para proteínas. Antes de empezar un tratamiento inmunosupresor con corticoides debe descartarse una tuberculosis, mediante la inyección de derivado proteico purificado o mediante un análisis de liberación de interferón y con la confirmación de la negatividad de los resultados.

Los niños entre 1 y 8 años que debutan con un síndrome nefrótico no complicado probablemente tienen un SNCM que responde a corticoides, y el tratamiento con corticoides puede instaurarse sin necesidad de realizar una biopsia renal diagnóstica. En los niños con características menos probables de SNCM (hematuria macroscópica, hipertensión, insuficiencia renal, hipocomplementemia o edad <1 año o >12 años) debe considerarse la biopsia renal antes del tratamiento.

Administración de corticoides para el tratamiento del síndrome nefrótico de cambios mínimos

Los corticoides constituyen el pilar básico del tratamiento del SNCM. Las directrices para el uso de corticoides se describen más adelante y están basadas y adaptadas de las guías de práctica clínica del Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) del año 2012 para la glomerulonefritis.

Tratamiento del episodio inicial del síndrome nefrótico

En los niños con sospecha de SNCM debe administrarse prednisona o prednisolona en una dosis diaria única de $60 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ o de 2 mg/kg/día hasta una dosis máxima diaria de 60 mg/día durante 4-6 semanas, seguidas de prednisona a días alternos (comenzando a una dosis de 40 mg/m^2 a días alternos o $1,5 \text{ mg/kg}$ a días alternos) durante un tiempo variable, de 8 semanas a 5 meses, y ajustando la dosis. La duración del tratamiento con corticoides es objeto de controversia. Se recomienda el tratamiento prolongado con corticoides con un programa de reducción de dosis durante 2-5 meses para disminuir la incidencia de la recaída de acuerdo con los ensayos multicéntricos recientes. El KDIGO Glomerulonephritis Work Group recomienda al menos 12 semanas de tratamiento con corticoides. Al planificar la duración del tratamiento con corticoides deben tenerse en cuenta los efectos adversos que conllevan los tratamientos largos con estos fármacos. Aproximadamente el 80-90% de los niños responden al tratamiento con corticoides.

Las definiciones relacionadas con la respuesta al tratamiento con corticoides son las siguientes: la **respuesta** se define como la consecución de remisión en las 4 primeras semanas de tratamiento. La **remisión** consiste en un cociente proteína/creatinina $<0,2$ o $<1+$ de proteínas en la tira reactiva de orina durante 3 días consecutivos. La mayoría de los niños con enfermedad de cambios mínimos responden al tratamiento diario con prednisona rápidamente, en las 2-3 primeras semanas de tratamiento. La **recaída** se define por el aumento en el cociente proteína/creatinina en la primera orina de la mañana $>0,2$ o una lectura de $2+$ y superior durante 3 días consecutivos en la prueba de Albustix. Se definen como **recaídas frecuentes** cuando se producen dos o más recaídas dentro de los 6 primeros meses después del tratamiento inicial o cuatro recaídas en un periodo de 12 meses. La **corticodependencia** se define como una recaída durante el periodo de reducción de los corticoides o una recaída dentro de las 2 primeras semanas desde la interrupción del tratamiento. La **corticoresistencia** es la incapacidad de inducir una remisión dentro de las 4 semanas de tratamiento con corticoides diarios.

Tratamiento de las secuelas clínicas del síndrome nefrótico

Edema. Los niños con edema grave sintomático, como derrame pleural, ascitis o edema genital importante, deben ser hospitalizados. Además de la restricción de sodio ($<1.500 \text{ mg/día}$), también debería restringirse el aporte de líquidos y agua si el niño presenta hiponatremia. El escroto edematoso debe elevarse con almohadas para favorecer la eliminación de líquido por gravedad. La diuresis puede favorecerse administrando diuréticos de asa (furosemida) por vía oral o intravenosa, *aunque esto debe realizarse con gran precaución*. La diuresis intensiva puede producir una disminución del volumen intravascular y un riesgo significativamente elevado de trombosis intravascular.

Cuando un paciente presenta un edema generalizado importante con indicios de disminución del volumen intravascular (p. ej., hemoconcentración, hipotensión, taquicardia), a menudo es necesario administrar albúmina al 25% (0,5-1 g albúmina/kg) por vía intravenosa en infusión continua, seguida de la administración de furosemida (1-2 mg/kg/dosis por vía intravenosa). Esta pauta terapéutica exige la colaboración con un pediatra especializado en nefrología y una estricta vigilancia del volumen intravascular, la presión arterial, el equilibrio hidroelectrolítico sérico y la función renal. La sobrecarga de volumen sintomática con hipertensión, insuficiencia cardiaca y edema pulmonar es una posible complicación del tratamiento con albúmina parenteral, en especial si se administra como infusiones rápidas.

Dislipidemia. La dislipidemia debería tratarse con una dieta pobre en grasas. La ingesta de grasas en la dieta debería limitarse a $<30\%$ de calorías con una ingesta de grasas saturadas $<10\%$. La cantidad de colesterol en la dieta debería limitarse a $<300 \text{ mg/día}$. No hay suficientes datos como para recomendar el uso de inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa de forma rutinaria en niños con dislipidemia.

Infecciones. Las familias de los niños con síndrome nefrótico deben ser asesoradas acerca de los signos y síntomas de infecciones, como celulitis, peritonitis y bacteriemia. En caso de sospecha de infección debe extraerse una muestra de sangre para hemocultivo antes de instaurar el tratamiento antibiótico empírico. En caso de peritonitis bacteriana espontánea debe recogerse líquido peritoneal si la cantidad es suficiente para realizar una paracentesis y determinarse el recuento celular, una tinción de Gram y cultivo. El antibiótico administrado debe aportar la suficiente cobertura como para abarcar *Pneumococcus* y bacterias gramnegativas. Uno de los antibióticos intravenosos de elección suele ser una cefalosporina de tercera generación.

Tromboembolia. Los niños que acuden con signos clínicos de tromboembolia deben ser valorados con las modalidades de imagen adecuadas para confirmar la presencia de un coágulo. Se recomienda realizar estudios para delimitar la posibilidad de un estado de hipercoagulabilidad subyacente. El tratamiento anticoagulante parece ser eficaz en los niños con complicaciones trombóticas, y las opciones terapéuticas son warfarina y heparina de bajo peso molecular.

Obesidad y crecimiento. Los glucocorticoides pueden aumentar el índice de masa corporal en los niños con sobrepeso cuando se inicia el tratamiento corticoideo, y estos niños tienen más probabilidades de mantener dicho sobrepeso. Se recomienda por tanto una dieta anticipatoria. El crecimiento puede verse afectado en los niños que necesitan un tratamiento de larga duración con corticoides. Las estrategias para reducir la dosis o la duración de estos fármacos pueden mejorar el crecimiento lineal en los niños que requieren ciclos prolongados de corticoides.

Recaída del síndrome nefrótico. La recaída del síndrome nefrótico se define como un cociente proteína/creatinina >2 o $\geq 3+$ proteínas en las tiras reactivas de orina durante 3 días consecutivos. Las recaídas son frecuentes, sobre todo en los niños más pequeños, y suelen desencadenarse por infecciones de vías respiratorias altas o gastrointestinales. Suelen tratarse del mismo modo que el episodio inicial, salvo que los ciclos diarios de prednisona se acortan. Las dosis altas diarias de prednisona se administran hasta que el niño consigue entrar en remisión y a continuación se modifica la posología a días alternos. La duración del tratamiento a días alternos varía en función de la frecuencia de las recaídas de cada niño. Los niños pueden encuadrarse en recaídas frecuentes o infrecuentes, y en dependientes de corticoides en función del número de recaídas en un periodo de 1 año o por su capacidad para permanecer en remisión tras la suspensión del tratamiento con corticoides.

Resistencia a corticoides. La resistencia a corticoides se define como la incapacidad para conseguir la remisión después de 8 semanas de tratamiento corticoideo. Los niños con síndrome nefrótico resistente a corticoides necesitan una evaluación adicional, con una biopsia renal diagnóstica, un estudio de la función renal y la cuantificación de la excreción urinaria de proteínas (además de las pruebas con tiras reactivas). El síndrome nefrótico resistente a corticoides suele deberse a GESF (80%), a SNCM o a glomerulonefritis membranoproliferativa.

Implicaciones del síndrome nefrótico resistente a corticoides. El síndrome nefrótico resistente a corticoides, y más específicamente la GESF, se asocia a un riesgo del 50% para nefropatía terminal en los 5 años posteriores al diagnóstico si el paciente no logra una remisión parcial o completa. El síndrome nefrótico persistente se asocia a un deterioro de la calidad de vida subjetiva del paciente, hipertensión, infecciones graves y complicaciones tromboembólicas. Los niños que desarrollan nefropatía terminal tienen una expectativa de vida mucho menor que sus homólogos.

Alternativas a los corticoides para el tratamiento del síndrome nefrótico. Los pacientes corticodependientes y los corticorresistentes o con recidivas frecuentes son candidatos a otras alternativas terapéuticas, en especial si el niño presenta signos de toxicidad grave por corticoides (aspecto cushingoid, hipertensión, cataratas y/o retraso del crecimiento). La **ciclofosfamida** prolonga la duración de la fase de remisión y disminuye el número de recidivas en los niños con síndrome nefrótico **corticodependiente** o con **recidivas frecuentes**. Los posibles efectos adversos de este fármaco (neutropenia, varicela diseminada, cistitis hemorrágica, alopecia, esterilidad y aumento del riesgo de cáncer) deben informarse a la familia antes de iniciar el tratamiento. La pauta de ciclofosfamida es de 2 mg/kg/día en una dosis oral única durante un total de 8-12 semanas. Durante el tratamiento con ciclofosfamida se suele mantener la prednisona a días alternos y debe monitorizarse

Tabla 545.4

Recomendaciones de monitorización de los niños con síndrome nefrótico

ENFERMEDAD Y TRATAMIENTO	PROTEÍNAS EN ORINA EN EL DOMICILIO	PESO, ESTATURA, IMC	PRESIÓN ARTERIAL	Cr	ELECTROLITOS	GLUCOSA SÉRICA	COLESTEROL SÉRICO	HEMOCRITOS	PERFIL LÍPIDOS	NIVEL DE FÁRMACOS	FH	AO	CPK
TIPO DE ENFERMEDAD													
Leve (respuesta a corticoides)	•		•										•
Moderada (recidiva frecuente, corticodependiente)	•	•	•	•						•			•
Grave (resistente a corticoides)	•	•	•	•					•				•
TERAPIA													
Corticoides		•	•			•			•				
Ciclofosfamida				•				•					
Micofenolato de mofetilo							•				•		
Inhibidores de la calcineurina			•	•	•	•	•	•	•	•			
IECA/ARA II		•	•	•				•					
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa									•		•	•	•

AO, análisis de orina; ARA, antagonista de los receptores de angiotensina; CPK, creatina fosfocinasa; Cr, creatinina; FH, función hepática; HMG-CoA, 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; IECA, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, IMC, índice de masa corporal.

De Gipson DS, Massengill SF, Yao L, et al: Management of childhood onset nephrotic syndrome, *Pediatrics* 124:747-757, 2009.

semanalmente el recuento leucocitario y suspender el tratamiento si este baja de 5.000/mm³. En los niños, la oligospermia o la azoospermia aparece con una dosis umbral acumulada >250 mg/kg.

Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) se recomiendan como tratamiento inicial en los niños con síndrome nefrótico resistente a corticoides. En los niños en tratamiento con ciclosporina se debe vigilar la aparición de efectos secundarios como hipertensión, nefrotoxicidad, hirsutismo o hiperplasia gingival. El micofenolato puede mantener la fase de remisión en los niños con síndrome nefrótico corticodependiente o con frecuentes recidivas. El levamisol, un antihelmíntico con efecto inmunomodulador que ha demostrado reducir el riesgo de recidiva comparado con la prednisona, no está disponible en Estados Unidos.

También hay resultados respecto a remisiones prolongadas logradas con la administración de rituximab, el anticuerpo monoclonal químérico contra CD20, en niños con síndrome nefrótico corticodependiente y/o corticorresistente. Los ensayos aleatorizados con rituximab han mostrado resultados alentadores con una tasa de remisión de hasta el 80% libre de fármacos a 1 año, en pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente. Sin embargo, el rituximab es menos efectivo en los pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina y corticoides y en el síndrome nefrótico multirresistente a los fármacos.

No hay datos de ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparen directamente los diferentes fármacos ahorradores de corticoides. La mayoría de los niños que responden al tratamiento con ciclosporina, tacrolimus o micofenolato tiende a sufrir una recidiva cuando la medicación se suspende. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) pueden ser útiles como terapia adyuvante para reducir la proteinuria en los pacientes corticorresistentes.

Inmunizaciones en niños con síndrome nefrótico. Para reducir el riesgo de infecciones graves en niños con síndrome nefrótico debe administrarse la vacuna neumocócica completa (con vacuna conjugada 13 valente y vacuna de polisacáridos 23 valente) junto con la vacunación antigripal anual, tanto al niño como a sus contactos familiares; hay que retrasar la vacunación con vacunas de virus vivos hasta que la dosis de prednisona sea inferior a 1 mg/kg/día o 2 mg/kg a días alternos. Las vacunas con virus vivos están contraindicadas en niños que reciben fármacos ahorradores de corticoides, como ciclofosfamida o ciclosporina. Tras un contacto estrecho con el virus de la varicela, los niños inmunodeprimidos deberían recibir la inmunoglobulina de varicela-zóster, en caso de estar disponible; los contactos familiares sanos deberían vacunarse con vacunas de virus vivos para reducir al mínimo el riesgo de transferencia de la infección al niño inmunodeprimido, y debería

evitarse la exposición directa del niño a secreciones gastrointestinales o respiratorias de contactos vacunados en las 3-6 semanas siguientes a la vacunación.

En la tabla 545.4 se resumen las recomendaciones de monitorización de los niños con síndrome nefrótico.

Pronóstico

La mayor parte de los niños con síndrome nefrótico sensible al tratamiento corticoideo sufre múltiples recidivas, que disminuyen su frecuencia a medida que el niño va creciendo. Aunque no hay ningún medio de predecir la evolución que seguirá la enfermedad en cada caso concreto, es infrecuente observar una evolución con recidivas en los niños que responden con rapidez al tratamiento con corticoides y en los que cursan sin recidivas los 6 meses posteriores al diagnóstico. Es importante explicar a la familia que es improbable que el niño con síndrome nefrótico que ha respondido al tratamiento corticoideo desarrolle enfermedad renal crónica, que la enfermedad generalmente no es hereditaria y que el niño, siempre que no sea necesario un tratamiento prolongado con ciclofosfamida, no sufrirá infertilidad. Para disminuir los efectos psicológicos de la enfermedad y su tratamiento, los niños con síndrome nefrótico idiopático no deben considerarse enfermos crónicos y, durante la fase de remisión, pueden seguir una dieta sin restricciones y una actividad física propia de su edad.

Los niños con síndrome nefrótico resistente a los corticoides, que por lo general suele ser secundario a una GESF, suelen presentar un pronóstico más sombrío. Estos niños desarrollan insuficiencia renal progresiva, que en última instancia conduce a la enfermedad renal terminal y a la necesidad de diálisis o de trasplante renal. El 30-50% de los receptores de trasplante con GESF desarrollará síndrome nefrótico recurrente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

545.2 Síndrome nefrótico secundario

Elif Erkan

El síndrome nefrótico también puede presentarse en el curso de diversas enfermedades glomerulares, como en la nefropatía membranosa, en la glomerulonefritis membranoproliferativa, en la glomerulonefritis postinfecciosa, en la nefritis lúpica y en la nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein (v. tablas 545.1 y 545.2). Se debe sospechar la existencia de un

síndrome nefrótico secundario en niños >8 años o en niños con hipertensión, hematuria, disfunción renal, síntomas extrarrenales (p. ej., exantema, artralgias, fiebre, etc.) o disminución de los niveles séricos de complemento. En ciertas áreas del mundo, las principales causas de síndrome nefrótico son el paludismo y la esquistosomiasis. Otras infecciones involucradas en la producción de síndrome nefrótico son las hepatitis B y C, la filariasis, la lepra y la infección por el VIH.

El síndrome nefrótico se puede asociar a neoplasias malignas, especialmente en la población adulta. En los pacientes con tumores sólidos como el carcinoma pulmonar o con tumores del aparato gastrointestinal, la anatomía patológica renal suele ser similar a la observada en la glomerulopatía membranosa. Es posible que la afectación renal se deba al depósito de inmunocomplejos compuestos por antígenos tumorales y anticuerpos específicos contra dichos antígenos. En pacientes con linfomas, en particular con el linfoma de Hodgkin, la anatomía patológica renal observada es similar al SNCM. El mecanismo de producción del síndrome nefrótico en este caso consiste en el aumento de la permeabilidad de la pared capilar glomerular como consecuencia de la producción de una linfocina por parte del linfoma. El síndrome nefrótico puede debutar antes del diagnóstico de la neoplasia maligna o después del mismo, puede desaparecer a medida que el tumor experimenta regresión y puede recidivar en caso de recurrencia tumoral.

También puede observarse un síndrome nefrótico en el curso de tratamientos con numerosos fármacos y compuestos químicos. La lesión histológica puede recordar a la glomerulopatía membranosa (penicilamina, captoril, oro, antiinflamatorios no esteroideos y compuestos mercuriales), al SNCM (probenecid, etosuximida, metimazol o litio) o a la glomerulonefritis proliferativa (procainamida, clorpropamida, fenitoína, trimetadiona y parametadiona).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

545.3 Síndrome nefrótico congénito

Elif Erkan

El síndrome nefrótico (proteinuria masiva, hipoalbuminemia, edema e hipercolesterolemia) tiene un pronóstico más desfavorable cuando aparece en el primer año de vida que cuando lo hace en la infancia. El síndrome nefrótico congénito se define como aquel que se manifiesta al nacer o en los tres primeros meses de vida y se clasifica como primario o secundario a otras etiologías, como infecciones uterinas (citomegalovirus, toxoplasmosis, sifilis, hepatitis B y C, VIH), lupus eritematoso sistémico infantil o exposición a mercurio.

El síndrome nefrótico congénito primario se debe a varios síndromes heredados como trastornos autosómicos recesivos (v. tabla 545.3). Se han identificado varias anomalías estructurales y funcionales de la barrera de filtración glomerular que producen síndrome nefrótico congénito. En una cohorte europea a gran escala de niños con síndrome nefrótico congénito, el 85% era portador de mutaciones causantes de enfermedad en cuatro genes (*NPHS1*, *NPHS2*, *WT1* y *LAMB2*), de los que los tres primeros codifican componentes de la barrera de filtración glomerular. El síndrome nefrótico congénito tipo finlandés se debe a mutaciones en los genes *NPHS1* o *NPHS2* encargados de codificar la síntesis de nefrina y podocina, componentes clave del sistema de diafragmas de hendidura. Los niños presentan al nacer edema por proteinuria masiva y una placenta de gran tamaño (>25% del peso del lactante). La pérdida de selectividad de filtración en la barrera de filtración molecular produce hipoalbuminemia, hiperlipidemia e hipogammaglobulinemia graves. El diagnóstico prenatal puede realizarse si los niveles de α -fetoproteínas en el líquido amniótico están elevados.

El síndrome de Denys-Drash es producido por mutaciones en el gen *WT1* que alteran la función de los podocitos. Los pacientes presentan un síndrome nefrótico de inicio temprano, insuficiencia renal progresiva, pseudohermafroditismo y tumor de Wilms.

Las mutaciones del gen *LAMB2*, presentes en el síndrome de Pierson, producen anomalías de la laminina β 2, un componente esencial de la membrana basal ocular y glomerular. Además de síndrome nefrótico, los lactantes afectados sufren microcoria bilateral (miosis permanente).

Tabla 545.5

Causas de síndrome nefrótico en lactantes menores de 1 año

CAUSAS SECUNDARIAS

Infecciones

Sífilis
Citomegalovirus
Toxoplasmosis
Rubéola
Hepatitis B
VIH
Paludismo

Reacciones a fármacos

Toxinas
Mercurio

Síndromes con enfermedad renal asociada

Síndrome uña-rótula
Síndrome de Lowe
Nefropatía asociada a malformación cerebral congénita
Síndrome de Denys-Drash: tumor de Wilms
Síndrome hemolítico-urémico
Lupus eritematoso sistémico

CAUSAS PRIMARIAS

Síndrome nefrótico congénito
Esclerosis mesangial difusa
Enfermedad con cambios mínimos
Esclerosis focal y segmentaria
Nefropatía membranosa

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, 2/e, Philadelphia, 2004, Saunders, p. 418.

El síndrome de Galloway-Mowat se caracteriza por microcefalia con hernia de hiato y síndrome nefrótico congénito. Los pacientes tienen hallazgos distintivos en la biopsia renal con pérdida o formación deficiente de la membrana basal o permeabilización de las membranas basales con fibrillas.

Con independencia de la etiología del síndrome nefrótico congénito, el diagnóstico es clínico en los recién nacidos y lactantes con edema grave generalizado, trastornos del crecimiento y nutricionales con hipoalbuminemia, aumento de la propensión a infecciones, hipotiroidismo (por pérdida en la orina de globulina fijadora de tiroxina) y riesgo más elevado de episodios trombóticos. La mayoría de los lactantes sufren insuficiencia renal progresiva.

El principal tratamiento del síndrome nefrótico congénito ha sido el tratamiento con albúmina y diuréticos, que proporciona altas cantidades de proteína (3-4 g/kg), lípidos y una elevada ingesta calórica para mantener la nutrición, junto con el reemplazo de vitaminas y hormonas tiroideas. El tratamiento del síndrome congénito también consiste en la nefrectomía unilateral y el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y/o indometacina para disminuir la proteinuria y el filtrado glomerular. Algunos centros prefieren un tratamiento más agresivo, incluyendo la nefrectomía bilateral a los 1-2 años, peso >7 kg, y la iniciación de diálisis peritoneal con posterior trasplante renal.

El síndrome nefrótico congénito secundario puede resolverse con el tratamiento de la causa subyacente, como la sífilis (tabla 545.5). El tratamiento del síndrome nefrótico congénito primario incluye medidas de mantenimiento intensivas con albúmina intravenosa y diuréticos, administración regular de gammaglobulina intravenosa y aporte nutricional intenso (habitualmente parenteral) al tiempo que tratamiento farmacológico dirigido a evitar la pérdida de proteínas en orina mediante inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, inhibidores de los receptores de angiotensina II e inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, o incluso nefrectomía unilateral. Si el paciente no responde al tratamiento conservador y sufre anasarca persistente o infecciones repetidas graves, se realiza una nefrectomía bilateral y se instaura la diálisis crónica. El trasplante renal es el tratamiento definitivo del síndrome nefrótico congénito aunque se ha observado recidiva del síndrome nefrótico tras el trasplante.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Sección 4

Trastornos tubulares

Capítulo 546

Función tubular

Bradley P. Dixon

El agua y los electrolitos se filtran con total libertad en el glomérulo, por lo que la composición electrolítica del ultrafiltrado al comienzo del túbulos contorneado proximal es similar a la plasmática. El contenido final de agua en la orina, así como su composición electrolítica, está determinado por una serie de procesos de reabsorción y/o secreción tubular perfectamente regulados. La mayor parte del intercambio de solutos tiende a producirse en los segmentos proximales de la nefrona, y en las zonas distales se realizan los ajustes finos (v. cap. 68).

SODIO

El sodio es imprescindible para el correcto control del equilibrio del líquido extracelular y, por tanto, para el control del volumen de líquidos. El riñón es capaz de modificar de manera considerable la excreción de sodio tanto en condiciones normales como en diversas situaciones patológicas.

El transporte de sodio tiene lugar en cuatro zonas principales. Alrededor del 60% del sodio es reabsorbido en el túbulos proximal, acoplado al transporte de glucosa, de aminoácidos y de fosfato; un 25% se reabsorbe en la porción ascendente del asa de Henle (mediado por NKCC2 [transportador de cloruro sódico-potásico 2 sensible a bumetanida]), y el 15% restante se reabsorbe en el túbulos distal (mediado por NCCT [cotransportador de cloruro sódico sensible a compuestos tiazídicos]) y en el túbulos colector (mediado por ENaC [canal epitelial de sodio]).

En la orina se elimina una cantidad de sodio similar a la cantidad de sodio ingerida, 2-6 mEq/kg/24 h, en el caso de un niño que sigue una dieta típica americana, menos 1-2 mEq/kg/24 h que son necesarios para un metabolismo normal. Sin embargo, en situaciones de hipovolemia (deshidratación o pérdida de sangre) o cuando el volumen circulante de sangre no es efectivo (shock séptico, hipoalbuminemia o insuficiencia cardiaca) se puede observar una reducción drástica en la eliminación de sodio urinario hasta valores tan bajos como 1 mEq/l. Los cambios de volumen son detectados por 1) los barorreceptores de la aurícula, de la arteriola aferente y del seno carotídeo y por 2) la mácula densa, capaz de detectar modificaciones en el transporte de cloruro.

Los sistemas hormonales que más influyen en la homeostasis del sodio son el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el factor natriurético auricular y la noradrenalina. La angiotensina II y la aldosterona aumentan la reabsorción de sodio en el túbulos proximal y distal, respectivamente. La noradrenalina, liberada como respuesta a la disminución de volumen, no actúa directamente sobre los mecanismos de transporte tubular, sino que modifica los niveles de sodio por medio de la disminución del flujo sanguíneo renal, al reducir la carga de sodio filtrada y estimular la liberación de renina. Cuando la disminución de volumen es más acusada, también se libera hormona anti-diurética (v. cap. 548). La excreción de sodio se ve favorecida por el factor natriurético auricular y por la supresión de la liberación de renina.

POTASIO

La homeostasis del potasio extracelular está sometida a un control, ya que pequeños cambios en la concentración plasmática de potasio pueden producir efectos deletéreos sobre las funciones cardíaca, neural o neuromuscular (v. cap. 68.4). Básicamente, todo el potasio filtrado es reabsorbido en su totalidad en el túbulos contorneado proximal y en la porción ascendente del asa de Henle. Por tanto, la eliminación urinaria de potasio depende por completo de la secreción tubular a través de canales de potasio presentes en las células principales del túbulos colector. La secreción de potasio se ve favorecida por la aldosterona, por el incremento en el transporte de sodio a la nefrona distal y por el aumento de flujo urinario.

CALCIOS

Gran parte del calcio filtrado (70%) es reabsorbido en el túbulos contorneado proximal. En la porción ascendente del asa de Henle (20%) y en el túbulos distal y conducto colector (5-10%) se reabsorbe una cantidad adicional

por medio de un mecanismo de difusión pasiva intercelular (absorción paracelular). Dicho mecanismo depende de la reabsorción de cloruro sódico y del reciclado de potasio hacia la luz. Además, la captación de calcio se encuentra regulada de forma activa por receptores de calcio, transportadores específicos y canales de calcio. Los factores que favorecen la reabsorción de calcio son la hormona paratiroides (liberada en respuesta a la hipocalcemia), la calcitonina, la vitamina D, los diuréticos tiazídicos y la hipovolemia (v. cap. 588). La eliminación de calcio se ve favorecida por la expansión del volumen, el aumento de la ingesta de sodio y por la acción de diuréticos como el manitol y la furosemida.

FOSFATO

La mayor parte del fosfato filtrado es reabsorbido en el túbulos contorneado proximal mediante transporte activo junto al sodio. La reabsorción se incrementa por restricciones del fósforo de la dieta, contracciones del volumen y la hormona del crecimiento. La hormona paratiroides y la expansión de volumen aumentan la excreción de fosfato.

MAGNESIO

Alrededor de un 25% del magnesio filtrado es reabsorbido en el túbulos contorneado proximal. Los mecanismos de regulación de la eliminación renal de magnesio tienen lugar sobre todo en la rama ascendente del asa de Henle y en menor cantidad en el túbulos contorneado distal. El magnesio se transporta por la ruta paracelular, similar a la del calcio, así como por la ruta transcelular. Aunque se han descubierto transportadores específicos para la absorción transcelular de magnesio, su regulación es desconocida.

MECANISMOS DE ACIDIFICACIÓN Y CONCENTRACIÓN

La acidificación y la concentración se exponen con mayor detalle en las secciones que tratan la acidosis tubular renal y la diabetes insípida nefrogénica, respectivamente (v. caps. 547 y 548).

DESARROLLO DE LA FUNCIÓN TUBULAR

La capacidad de transporte tubular de los neonatos (en especial de los prematuros) y de los lactantes de menor edad es inferior a la de los adultos. Aunque la nefrogénesis (la formación de nuevas unidades glomerulares/tubulares) se completa alrededor de la semana 36 de gestación, la función tubular continúa madurando de forma significativa durante la lactancia. En los lactantes es normal encontrar inmadurez tubular renal, una filtración glomerular baja, un gradiente de concentración reducido y una escasa respuesta a la hormona antidiurética. Todos estos factores pueden afectar a los mecanismos de regulación del agua, de los solutos y electrolitos, y a la homeostasis del equilibrio acidobásico, en especial durante la fase aguda de la enfermedad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 547

Acidosis tubular renal

Bradley P. Dixon

La acidosis tubular renal (ATR) es un trastorno caracterizado por acidosis metabólica con anión gap normal (hiperclorémico) en presencia de una tasa de filtración glomerular normal o casi normal. Existen cuatro tipos principales: ATR distal clásica (tipo I), ATR proximal (tipo II), ATR distal y proximal combinadas (tipo III) y ATR hipertotasémica (tipo IV). La ATR proximal se debe a una reabsorción defectuosa de bicarbonato, y la ATR distal a un deterioro de la secreción ácida. Cualquier de estos trastornos puede ser hereditario y persistir desde el nacimiento, o ser un trastorno adquirido, que es la forma más frecuente en la práctica clínica.

ACIDIFICACIÓN NORMAL DE LA ORINA

Los riñones contribuyen al equilibrio ácido-básico mediante la reabsorción del bicarbonato (HCO_3^-) filtrado y la excreción de iones de hidrógeno (H^+) producidos diariamente. La secreción de iones de hidrógeno desde las células

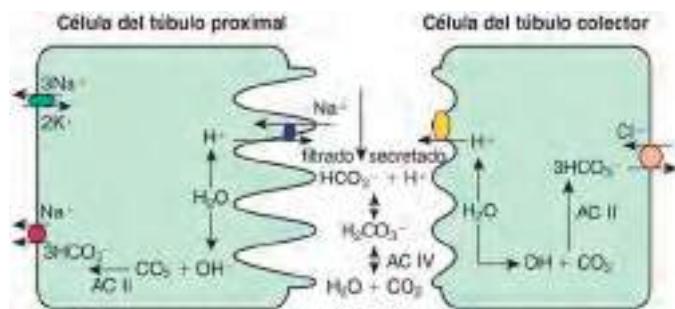


Fig. 547.1 Principales procesos luminales celulares en la regulación ácido-base en las células del túbulo proximal y del túbulo colector. En el túbulo proximal, los iones H^+ procedentes de la descomposición del H_2O son secretados hacia la luz a través de un intercambiador Na^+-H^+ , y el HCO_3^- formado por la combinación de OH^- (de la descomposición del H_2O) con CO_2 en presencia de anhidrasa carbónica (AC) II retorna a la circulación sistémica mediante un cotransportador $Na^+-3HCO_3^-$. Del mismo modo, en el túbulo colector, los iones H^+ son secretados a la luz por una H^+ -ATPasa (adenosina trifosfatasa) activa y el HCO_3^- retorna a la circulación sistémica mediante un transportador $HCO_3^-Cl^-$. Los iones H^+ secretados en la luz se combinan con el HCO_3^- filtrado para formar ácido carbónico (H_2CO_3) y después CO_2 y H_2O en presencia de AC IV, que se reabsorbe de forma pasiva. (Modificada de Rose BD, Post TW: Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, ed 5/e, New York, 2001, McGraw-Hill.)

tubulares a la luz tubular es esencial para la reabsorción de HCO_3^- , la formación de acidez titulable (H^+ unido a tampones, como HPO_4^{2-}) y la formación de iones de amonio (NH_4^+). Todo el bicarbonato filtrado debe ser absorbido antes de que los iones H^+ de la dieta se excreten porque la pérdida de HCO_3^- filtrado es equivalente a la adición de H^+ al organismo. Alrededor del 90% del bicarbonato filtrado se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal y el 10% restante en los segmentos distales, principalmente en la rama gruesa ascendente y en el túbulo colector extramedular (fig. 547.1). En el túbulo contorneado proximal y en la rama gruesa ascendente del asa de Henle, el H^+ del agua es secretado por el intercambiador Na^+-H^+ en la membrana luminal. Los H^+ se combinan con el bicarbonato filtrado y forman H_2CO_3 , que se descompone en agua y CO_2 en presencia de la anhidrasa carbónica (AC) IV. El CO_2 se difunde libremente de vuelta al interior de las células, donde se combina con OH^- (del H_2O) para formar HCO_3^- en presencia de AC II y retorna a la circulación sistémica a través del cotransportador $Na^+-HCO_3^-$ situado en la membrana basolateral de las células. En el túbulo colector, los H^+ se secretan a la luz mediante H^+ -ATPasa (adenosina trifosfatasa) y el HCO_3^- vuelve a la circulación sistémica mediante el intercambiador $HCO_3^-Cl^-$ localizado en la membrana basolateral. El exceso de H^+ secretado proximal y distalmente del HCO_3^- filtrado se excreta en la orina como ácido titulable ($H_2PO_4^-$) o como NH_4^+ .

547.1 Acidosis tubular renal proximal (tipo II)

Bradley P. Dixon

PATOGENIA

La ATR proximal puede ser hereditaria y persistir desde el nacimiento o constituir un fenómeno transitorio durante la lactancia. Aunque es infrecuente, puede ser primaria y aislada. La ATR proximal forma parte de un trastorno generalizado del transporte en el túbulo proximal, denominado **síndrome de Fanconi**, que se caracteriza por la presencia de proteinuria de bajo peso molecular, glucosuria, fosfaturia, aminoaciduria y ATR proximal. Las causas de ATR proximal (ATRp) y de síndrome de Fanconi se exponen en la tabla 547.1. Muchas de estas entidades etiológicas son enfermedades hereditarias. Además de la **cistinosis** y el **síndrome de Lowe**, a continuación se exponen la ATRp autosómica y recesiva. Otras formas hereditarias del síndrome de Fanconi son la **galactosemia** (v. cap. 105.2), la **intolerancia hereditaria a la fructosa** (v. cap. 105.3), la **tirosinemia** (v. cap. 103.2) y la **enfermedad de Wilson** (v. cap. 384.2). La **enfermedad de Dent**, o nefrolisis ligada al cromosoma X, se expone en el capítulo 549.3. En los niños,

Tabla 547.1

Trastornos con disfunción de la acidificación renal-reabsorción defectuosa de HCO_3^- : acidosis tubular renal proximal

CONSUMO DE BICARBONATO PURO AISLADO (NO ASOCIADO CON EL SÍNDROME DE FANCONI)

- Primario
- Herencia autosómica recesiva con anomalías oculares estructurales (mutaciones de aminoácido de *SLC4A4*)
- Autosómica dominante con talla baja (mutación en *SLC9A3/NHE3*)
- Deficiencia, inhibición o alteración de la anhidrasa carbónica
- Fármacos
 - Acetazolamida
 - Topiramato
 - Sulfanilamida
 - Acetato de mafenida
 - Deficiencia de anhidrasa carbónica II con osteopetrosis (ATR proximal y distal mixta tipo 3)

GENERALIZADO (ASOCIADO CON SÍNDROME DE FANCONI)

- Primario (sin enfermedad sistémica asociada)
 - Genético
 - Esporádico
- Enfermedades sistémicas transmitidas genéticamente
 - Cistinosis
 - Síndrome de Lowe
 - Síndrome de Wilson
 - Tirosinemia
 - Galactosemia
 - Intolerancia hereditaria a la fructosa (durante la ingesta de fructosa)
 - Leucodistrofia metacromática
 - Déficit de piruvato carboxilasa
 - Acidemia metilmalónica
- Disproteinemias
 - Mieloma múltiple
 - Gammapatía monoclonal
- Hipoperatiroidismo secundario con hipocalcemia crónica
 - Déficit o resistencia a la vitamina D
 - Dependencia de la vitamina D
- Fármacos o toxinas
 - Ifosfamida
 - Tetraciclina caducada
 - 3-metilcromona
 - Estreptozocina
 - Plomo
 - Mercurio
 - Amfotericina B (histórico)
- Enfermedades tubulointersticiales
 - Síndrome de Sjögren
 - Enfermedad quística medular
 - Trasplante renal
- Otras enfermedades renales y misceláneas
 - Síndrome nefrótico
 - Amiloidosis
 - Hemoglobinuria paroxística nocturna

De DuBose TD Jr: Disorders of acid-base balance. En Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, et al (eds): Brenner & Rector's the kidney, 10/e, Philadelphia, 2016, Elsevier, 2016, Table 17-7.

una causa importante de síndrome de Fanconi secundario es la exposición a medicamentos como la ifosfamida, un compuesto que forma parte de distintas pautas de tratamiento del tumor de Wilms y de otras neoplasias.

Enfermedad autosómica recesiva

La ATRp autosómica recesiva aislada se debe a mutaciones en el gen que codifica el cotransportador de bicarbonato sódico NBC1. Se manifiesta por anomalías oculares (queratopatía en banda, cataratas y glaucoma, que con frecuencia conducen a ceguera), talla baja, defectos del esmalte dental, deterioro cognitivo y a veces calcificación de los ganglios basales junto con ATRp. El patrón hereditario autosómico dominante se ha identificado en un solo linaje con nueve miembros que presentaban acidosis metabólica

hiperclorémica, capacidad normal para acidificar la orina, función renal normal y retraso del crecimiento.

Cistinosis

La **cistinosis** es una enfermedad sistémica producida por un defecto en el metabolismo de la cistina, que conlleva la acumulación de cristales de cistina (una forma oxidada de cisteína en la que dos moléculas de cisteína están unidas por sus grupos sulfhidrilos a través de un enlace de disulfuro) en la mayor parte de los órganos principales del cuerpo, entre los que se incluyen el riñón, el hígado, el ojo y el cerebro. Su incidencia es de 1:100.000-1:200.000. En ciertas poblaciones, como en los canadienses de origen francés, la incidencia es mucho mayor. Se han descrito al menos tres formas clínicas distintas. Los niños con la forma más grave de la enfermedad (*cistinosis nefropática o infantil*) presentan en los primeros 2 años de vida una grave disfunción tubular y retraso del crecimiento. Sin tratamiento, la evolución es hacia la insuficiencia renal terminal al final de la primera década de vida. En los adolescentes se manifiesta una forma más leve de la enfermedad, caracterizada por alteraciones tubulares menos graves y una progresión más lenta a la insuficiencia renal. En los adultos es posible observar una forma benigna de la enfermedad con afectación ocular pero sin daño renal.

La cistinosis se debe a mutaciones del gen *CTNS*, que codifica la síntesis de una proteína recientemente descubierta, la cistinosina. Se cree que la cistinosina es un transportador de cistina lisosómico dependiente de H^+ . Los estudios fenotípicos y genotípicos demuestran que los pacientes con cistinosis nefropática grave presentan mutaciones que conducen a la pérdida funcional total de la cistinosina. Los pacientes con las formas más leves de la enfermedad presentan mutaciones que conducen a la expresión de una proteína con función parcial. Los pacientes con cistinosis nefropática presentan manifestaciones clínicas que reflejan la marcada disfunción tubular y el síndrome de Fanconi acompañante, entre las que se incluyen poliuria, polidipsia, retraso del crecimiento y raquitismo. Es frecuente encontrar un síndrome febril que puede deberse a deshidratación o a la disminución de la sudoración. Los pacientes por lo general son rubios y poseen una piel clara, debido a la disminución de la pigmentación. Las presentaciones oculares incluyen fotofobia, retinopatía y disminución de la agudeza visual. Los pacientes también pueden desarrollar hipotiroidismo, hepatoesplenomegalia y retraso de la maduración sexual. La fibrosis tubulointersticial progresiva conduce invariablemente a insuficiencia renal.

Se debe sospechar el diagnóstico de cistinosis ante un paciente con cristales de cistina en la córnea y se confirma midiendo el nivel elevado de cistina intraleucocitaria. En familias con riesgo de padecer la enfermedad es posible efectuar un diagnóstico prenatal.

El tratamiento de la cistinosis está dirigido a la corrección de las alteraciones metabólicas derivadas del síndrome de Fanconi o de la insuficiencia renal crónica. El tratamiento específico consiste en la administración de cisteamina, un compuesto que transforma la cistina en cisteína y en heterodímero cisteína-cisteamina, lo que reduce de este modo los niveles tisulares de cistina. La cisteamina v.o. no alcanza concentraciones terapéuticas oculares, por lo que es necesaria asociarla en colirio. La instauración temprana del tratamiento puede impedir o retrasar el deterioro de la función renal. Los pacientes que presentan retraso del crecimiento que no mejora con cisteamina se pueden beneficiar del tratamiento con hormona de crecimiento. El trasplante renal es una opción terapéutica en aquellos pacientes que desarrollan insuficiencia renal. Si la supervivencia es larga se ponen de manifiesto nuevas complicaciones, como alteraciones del sistema nervioso central, debilidad muscular, disfagia e insuficiencia pancreática. No queda claro si el tratamiento a largo plazo con cisteamina reduce estas complicaciones.

Síndrome de Lowe

El síndrome de Lowe (*síndrome oculocerebrorrenal de Lowe*) es una rara enfermedad ligada al cromosoma X que se caracteriza por la presencia de cataratas congénitas, retraso mental y síndrome de Fanconi. La enfermedad está causada por mutaciones del gen *OCRL1*, que codifica la síntesis de la proteína 5-fosfatasa fosfatidilinositol polifosfato. Se cree que las alteraciones observadas en el síndrome de Lowe son secundarias a un defecto en el transporte de vesículas en el interior del aparato de Golgi. Los riñones presentan cambios tubulointersticiales inespecíficos, engrosamiento de la membrana basal glomerular y alteraciones mitocondriales en el túbulos proximal.

Los pacientes con síndrome de Lowe se presentan por lo general durante el periodo de lactancia con cataratas, retraso del crecimiento progresivo, hipotonía y síndrome de Fanconi. Es frecuente detectar proteinuria de bajo

peso molecular importante. Durante el curso de la enfermedad es frecuente que desarrollen ceguera e insuficiencia renal. También se observan trastornos de la conducta característicos, entre los que se incluyen ataques de histeria, comportamiento obstinado, conducta estereotípica (conductas reiterativas) y obsesiones. No existe ningún tratamiento específico para las alteraciones renales o neurológicas. Por lo general es necesario el tratamiento quirúrgico de las cataratas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ATR PROXIMAL Y DEL SÍNDROME DE FANCONI

Los pacientes con ATR proximal aislada, ya sea hereditaria o esporádica, presentan retraso del crecimiento en el primer año de vida junto con poliuria, deshidratación (secundaria a la eliminación excesiva de sodio), anorexia, vómitos, estreñimiento e hipotonía. Los pacientes con síndrome de Fanconi primario presentan además síntomas derivados de la eliminación de fosfato, como raquitismo. Cuando estos trastornos aparecen en el contexto de una enfermedad sistémica, se observan los síntomas y signos propios de la enfermedad subyacente. El análisis de orina de los pacientes con ATR proximal aislada no suele presentar alteraciones. El pH urinario es ácido (<5,5) ya que los mecanismos de acidificación distales no se encuentran alterados en estos pacientes. En los pacientes con síndrome de Fanconi se observan grados variables de fosfaturia, aminoaciduria, glucosuria, uricosuria, así como un aumento de los niveles urinarios de sodio o potasio. Según la enfermedad subyacente, en ocasiones se pueden encontrar signos de insuficiencia renal crónica, como la elevación de los niveles de creatinina sérica.

547.2 Acidosis tubular renal distal (tipo I)

Bradley P. Dixon

PATOGENIA

La ATR distal puede ser esporádica o hereditaria. También puede presentarse como una complicación de las enfermedades de los túbulos distales hereditarias o adquiridas. Los factores etiológicos, primarios o secundarios, de la ATR distal pueden dañar o alterar el funcionamiento de uno o más de los transportadores o de las proteínas encargadas del proceso de acidificación, entre las que se incluyen la H^+ -ATPasa, los intercambiadores aniónicos de HCO_3^- - Cl^- o los componentes del sistema de la aldosterona. Debido a la alteración en la eliminación del ion hidrógeno, el pH urinario no puede reducirse por debajo de 5,5, a pesar de existir una acidosis metabólica importante. La pérdida de bicarbonato sódico distalmente, debida a la falta de iones H^+ para unirse en la luz tubular (v. fig. 547.1), provoca un aumento de la absorción de cloruro e hiperclorémia. La incapacidad para secretar H^+ se compensa mediante un aumento de la secreción distal de K^+ , lo que conduce a hipopotasemia. Por lo general suele existir **hipercalcioria**, que puede dar lugar a nefrocalcinosis y nefrolitiasis. La acidosis metabólica crónica también altera la eliminación urinaria de citrato. La **hipocitraturia** a su vez aumenta el riesgo de formación de depósitos cárnicos tubulares. Debido a la movilización de algunos componentes orgánicos del hueso para servir como tamponadores frente a la acidosis crónica, es frecuente encontrar algún tipo de patología ósea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ATR distal comparte características con la ATR proximal, como acidosis metabólica sin intervalo aniónico y retraso del crecimiento. Sin embargo, los signos distintivos de la ATR distal son la presencia de nefrocalcinosis e hipercalcioria. No se suelen observar las pérdidas elevadas de bicarbonato y de fosfato características de la ATR proximal en la ATR distal. Las causas de ATR distal primaria y secundaria se enumeran en la tabla 547.2. Aunque las formas hereditarias son poco frecuentes, es posible encontrar tres formas específicas de ATR distal hereditaria, entre las que se incluye una forma autosómica recesiva asociada a hipoacusia neurosensorial.

El **riñón en esponja medular**, poco frecuente en niños, es un trastorno esporádico más común en adultos. Se caracteriza por la dilatación quística de las porciones terminales de los túbulos colectores cuando penetran en las pirámides renales. Los estudios ecográficos suelen revelar nefrocalcinosis medular. Aunque en estos pacientes la función renal no se deteriora durante la vida adulta, es posible que desarrollen complicaciones como nefrolitiasis, pielonefritis, hipostenuria (incapacidad de concentrar la orina) y ATR distal. Este trastorno se ha descrito en asociación con el síndrome de Beckwith-Wiedemann y con la hemihipertrofia.

Tabla 547.2

Trastornos con disfunción de la acidificación renal. Defecto selectivo en la excreción neta de ácido: acidosis tubular renal distal clásica

TRASTORNOS PRIMARIOS*Familiar*

Autosomal dominante

Gen AE1

Autosomal recesivo

Con sordera (gen *rdRTA1* o *ATP6V1B1*)Sin sordera (*rdRTA2* o *ATP6V0A4*)*Esporádico***TRASTORNOS ENDÉMICOS**

Noreste de Tailandia

TRASTORNOS SECUNDARIOS A TRASTORNOS SISTÉMICOS*Enfermedades autoinmunes*

Púrpura hiperglobulinémica

Crioglobulinemia

Síndrome de Sjögren

Tiroiditis

Nefropatía por VIH

Hipercalciuria y nefrocalcinosis

Hipoperatiroidismo primario

Hipertiroidismo

Espongiosis medular renal

Enfermedad de Fabry

Hipofosfatemia ligada al X

ENFERMEDAD INDUCIDA POR FÁRMACOS Y TOXINAS

Anfotericina B

Ciclamato

Cirrosis hepática

Ifosfamida

Foscarnet

Alveolitis fibrosante

Hepatitis crónica activa

Cirrosis biliar primaria

Polarteritis nodosa

Intoxicación por vitamina D

Hipercalciuria idiopática

Enfermedad de Wilson

Intolerancia hereditaria a la fructosa

Tolueno

Mercurio

Vanadato

Litio

Nefropatía por analgésicos clásica

ENFERMEDADES TUBULOINTERSTICIALES

Nefropatía de los Balcanes

Pielonefritis crónica

Uropatía obstructiva

Reflujo vesicoureteral

Trasplante de riñón

Lepra

Derivación yeyunoileal con hiperoxaluria

TRASTORNOS ASOCIADOS A ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN GENÉTICA

Síndrome de Ehlers-Danlos

Anemia de células falciformes

Enfermedad quística medular

Sordera neurosensorial hereditaria

Osteopetrosis con déficit de anhidrasa carbónica II (ATR proximal y distal mixta tipo III)

Eliptocitosis hereditaria

Síndrome de Marfan

Derivación yeyunoileal con hiperoxaluria

Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa

a enfermedades de la glándula suprarrenal, como la enfermedad de Addison o algunas formas de hiperplasia suprarrenal congénita. En los niños, la causa más frecuente de ATR tipo IV es la falta de respuesta a la aldosterona, que puede ser transitoria durante un episodio de pielonefritis aguda o de obstrucción urinaria aguda, o bien crónica, como en los lactantes y en los niños con antecedentes de uropatía obstructiva. En esta última situación, los pacientes pueden presentar una hipertotassemia significativa, con una función renal normal o mínimamente alterada. Se han descrito formas hereditarias poco frecuentes de ATR tipo IV (tabla 547.3).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con ATR tipo IV pueden presentar retraso del crecimiento en los primeros años de vida. Es frecuente encontrar poliuria y deshidratación (como consecuencia de la pérdida de sal), y es excepcional que la hipertotassemia alcance niveles incompatibles con la vida, excepto en algunos casos de seudohipoaldosteronismo tipo I. Los pacientes con uropatía obstructiva pueden debutar de forma aguda con signos y síntomas de pielonefritis como fiebre, vómitos y orina maloliente. Las pruebas complementarias revelan la existencia de una acidosis metabólica hipertotasémica sin intervalo aniónico y de una orina que puede ser ácida o básica. El aumento de la cantidad de sodio en orina junto al nivel de potasio anormalmente bajo en la misma reflejan la ausencia de acción de la aldosterona.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LA ACIDOSIS TUBULAR RENAL

Ante un paciente con sospecha de ATR, en primer lugar, se debe confirmar la presencia de acidosis metabólica con intervalo aniónico normal; se deben identificar las alteraciones electrolíticas, evaluar la función renal y descartar otras causas de pérdida de bicarbonato como el síndrome diarréico (v. cap. 55 y tabla 547.4). La acidosis metabólica asociada a la deshidratación secundaria producida por un síndrome diarréico es muy frecuente y por lo general mejora una vez corregida la pérdida de volumen. En pacientes con diarrea prolongada se pueden agotar las reservas de bicarbonato y la acidosis metabólica puede persistir a pesar de una adecuada reposición del volumen. En pacientes con antecedentes de diarrea grave y sospecha de ATR, la evaluación diagnóstica debería posponerse varios días para permitir la recuperación de las reservas de bicarbonato. Si la acidosis persistiera unos días a pesar de haber adoptado estas medidas, estaría indicado realizar pruebas complementarias adicionales.

Se debe monitorizar el nivel de electrolitos séricos, de nitrógeno ureico en sangre, de calcio, de fósforo, de creatinina, así como el pH en sangre obtenida mediante venopunción. Una técnica de extracción demasiado traumática (como en las muestras obtenidas mediante punciones en el talón), la extracción de pequeños volúmenes de sangre en tubos de muestra «para adultos» o bien el retraso en el transporte de la muestra a temperatura ambiente pueden dar lugar a unos valores de bicarbonato equivocadamente bajos, a menudo asociados a unos niveles elevados de potasio sérico. La acidosis hipertotasémica verdadera es compatible con el diagnóstico de ATR tipo IV, mientras que el hallazgo de un nivel de potasio normal o disminuido es más sugerente de ATR tipo I o II. El **intervalo aniónico en sangre** se calcula mediante la siguiente fórmula: $[Na^+] - [Cl^- + HCO_3^-]$. Un valor <12 indica la ausencia de un intervalo aniónico. Un valor >20 es muy sugestivo de la presencia de intervalo aniónico, en cuyo caso se deben descartar otros diagnósticos (acidosis láctica, cetoacidosis diabética, errores innatos del metabolismo, ingesta de toxinas). Si se observa taquipnea, una gasometría puede ser apropiada para evaluar la presencia de un trastorno ácido-básico mixto que afecte principalmente tanto a los componentes respiratorios como metabólicos. En la historia clínica es esencial recoger una anamnesis detallada, prestando una atención especial a los detalles del crecimiento y del desarrollo e interrogando sobre el padecimiento de un síndrome diarréico reciente o recidivante. También se debe investigar la existencia de antecedentes familiares de retraso mental, de fallo de medro, de insuficiencia renal terminal, de fallecimiento de lactantes o de abortos espontáneos. La exploración física debe centrarse en determinar los parámetros de crecimiento, en valorar el volumen hidrático y en detectar la presencia de cualquier característica dismórfica que pudiera indicar la presencia de un síndrome subyacente.

Tras confirmar la presencia de acidosis metabólica sin intervalo aniónico, el pH urinario puede ayudar a diferenciar las causas distales de las proximales. Un pH urinario <5,5 en presencia de acidosis sugiere la existencia de ATR proximal, mientras que los pacientes con ATR distal típicamente poseen un pH urinario >6. El **intervalo aniónico en orina** ($[Na^+ \text{ urinario} + K^+ \text{ urinario}] - Cl^- \text{ urinario}$) se calcula en ocasiones para confirmar el diagnóstico de ATR distal. Un intervalo positivo indica un déficit en la formación de amoníaco, lo que apunta a la posibilidad de una ATR distal.

De DuBose TD Jr: Disorders of acid-base balance. En Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, et al (eds): *Brenner & Rector's the kidney*, 10/e, Philadelphia, 2016, Elsevier, 2016, Table 17-9.

547.3 Acidosis tubular renal hiperpotasémica (tipo IV)

Bradley P. Dixon

PATOGENIA

La ATR tipo IV se debe a la producción defectuosa de aldosterona (*hipoaldosteronismo*) o a una respuesta renal defectuosa a la misma (*seudohipoaldosteronismo*). La acidosis se debe a que la aldosterona ejerce un efecto directo sobre la H^+ -ATPasa responsable de la secreción de hidrógeno. La aldosterona también ejerce una potente acción estimuladora sobre la secreción de potasio en el túbulo colector, por lo que la ausencia de aldosterona provoca hipertotassemia. El equilibrio ácido-básico se ve aún más comprometido por la inhibición de la producción renal de amoníaco y, por tanto, de la eliminación de H^+ . El hipoaldosteronismo es por lo general secundario

Tabla 547.3

Trastornos con disfunción de la acidificación renal. Anomalía generalizada de la nefrona distal con hipertotasemia

DÉFICIT DE MINERALOCORTICOIDES

Déficit de mineralocorticoides primario

- Deficiencia combinada de aldosterona, desoxicorticosterona y cortisol
 - Enfermedad de Addison
 - Adrenalectomía bilateral
 - Destrucción suprarrenal bilateral
 - Hemorragia o carcinoma
- Déficits enzimáticos congénitos
 - Déficit de 21-hidroxilasa
 - Déficit de 3 β -hidroxi deshidrogenasa
 - Déficit de desmolasa
- Déficit aislado (selectivo) de aldosterona
 - Hipoaldosteronismo idiopático crónico
 - Administración de heparina (de bajo peso molecular o no fraccionada) en pacientes críticos
 - Hipoaldosteronismo familiar
 - Déficit de corticosterona metil oxidasa tipos 1 y 2
 - Déficit primario de la zona glomerular
 - Hipoaldosteronismo transitorio de la infancia
 - Hipotensión y/o hipoxemia persistentes
- Inhibición de la enzima convertidora de angiotensina
 - Endógeno
 - Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina

Déficit de mineralocorticoides secundario

- Hipoaldosteronismo hiporeninémico
 - Nefropatía diabética
 - Nefropatías tubulointersticiales
 - Nefrosclerosis
 - Antiinflamatorios no esteroideos
 - Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
 - Gammaglobulina monoclonal de inmunoglobulina M
 - Uropatía obstructiva

RESISTENCIA A LOS MINERALOCORTICOIDES

- PHA I autosómico dominante (defecto del receptor mineralocorticode humano)
 - Disfunción tubular renal (defecto de voltaje)
- PHA I autosómico recesivo
- PHA II autosómico dominante
- Medicamentos que interfieren con la función del canal de Na⁺ en el TCC
 - Amilorida
 - Triamtereno
 - Trimetoprima
 - Pentamidina
- Medicamentos que interfieren con la función del canal de Na⁺-K⁺-ATPasa en el TCC
 - Ciclosporina, tacrolimus
- Fármacos que inhiben el efecto de la aldosterona en el TCC
 - Espironolactona
- Trastornos asociados a nefritis tubulointersticial y a insuficiencia renal
 - Nefritis lúpica
 - Nefrototoxicidad de la meticilina
 - Nefropatía obstructiva
 - Rechazo de trasplante de riñón
 - Enfermedad drepanocítica
 - Síndrome de Williams con nefrolitiasis del ácido úrico

ATPasa, adenosina trifosfatasa; PHA I, PHA II, pseudohipoaldosteronismo tipos 1 y 2; TCC, túbulo colector cortical.

De DuBose TD Jr: Disorders of acid-base balance. En Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, et al (eds): *Brenner & Rector's the kidney*, 10/e, Philadelphia, 2016, Elsevier, 2016, Table 17-11.

Tabla 547.4

Características diferenciales y estudios diagnósticos en la acidosis tubular renal

HALLAZGO	TIPO DE ACIDOSIS TUBULAR RENAL		
	Proximal	Distal clásica	Disfunción distal generalizada
Plasma [K ⁺]	Bajo	Bajo	Elevado
pH de la orina con acidosis	<5,5	>5,5	<5,5 o >5,5
Carga neta de la orina	Negativa	Positiva	Positiva
Lesión de Fanconi	Presente con ATRp adquirida	Ausente	Ausente
Excreción fraccional de bicarbonato	>10-15% durante el tratamiento alcalino	2-5%	5-10%
O-SPCO ₂	Normal	Bajo	Bajo
Respuesta al tratamiento	Menor respuesta	Responde	Responde
Características asociadas	Síndrome de Fanconi	Nefrocalcínosis/hiperglobulinemia	Insuficiencia renal

ATR_p, acidosis tubular renal proximal; ATPasa; adenosina trifosfatasa; O-SPCO₂, gradiente Pco₂ urinario-venoso.

De DuBose TD Jr: Disorders of acid-base balance. En Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, et al (eds): *Brenner & Rector's the kidney*, 10/e, Philadelphia, 2016, Elsevier, 2016, Table 17-17.

Un intervalo negativo es consistente con la pérdida de bicarbonato en el túbulo proximal (con la pérdida de bicarbonato de origen gastrointestinal). También se debe realizar un análisis de orina para evaluar la existencia de glucosuria, proteinuria o hematuria, lo que indicaría la presencia de disfunción o de una alteración tubular más generalizada. La hipercalcioria se identifica midiendo los niveles de calcio y de creatinina en una muestra de orina obtenida de forma aleatoria o bien en una recogida de 24 horas. Se debe realizar una ecografía renal para identificar alteraciones estructurales

subyacentes como la uropatía obstructiva y para determinar la presencia de nefrocalcínosis (fig. 547.2).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El pilar del tratamiento de todos los tipos de ATR consiste en la reposición de bicarbonato. Los pacientes con ATR proximal requieren a menudo cantidades elevadas de bicarbonato, hasta de 20 mEq/kg/24 h en forma de solución de bicarbonato sódico o de citrato sódico (soluciones Bicitra o Shohl). El



Fig. 547.2 Ecografía renal de un niño con acidosis tubular renal distal que muestra la presencia de nefrocálculos medulares.

requerimiento básico de bicarbonato en los distintos tipos de ATR distal consiste en 2-4 mEq/kg/24 h, aunque se debe individualizar cada caso. Los pacientes con síndrome de Fanconi requieren por lo general suplementos de fosfato. Los pacientes con ATR distal deben ser monitorizados para evaluar el posible desarrollo de hipercalcioria. En aquellos casos con hipercalcioria sintomática (acompañada de episodios recidivantes de hematuria macroscópica) o en los que desarrollan nefrocálculos o nefrolitiasis está indicado el tratamiento con diuréticos tiazídicos para disminuir la eliminación de calcio urinario. Los pacientes con ATR hipertonasémica (tipo IV) pueden requerir tratamiento crónico con resinas de intercambio sodio-potasio (p. ej., sulfonato sódico de poliestireno).

El pronóstico depende en gran medida de la naturaleza de la enfermedad subyacente. El ritmo de crecimiento mejorará una vez instaurado el tratamiento de la ATR proximal o distal aislada, no asociada a enfermedad sistémica alguna, siempre y cuando los niveles de bicarbonato sistémico se mantengan dentro de un rango normal. Los pacientes que padecen una enfermedad sistémica y síndrome de Fanconi pueden presentar retraso del crecimiento, raquitismo y los signos y síntomas propios de la enfermedad de base.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

547.4 Raquitismo asociado a acidosis tubular renal

Bradley P. Dixon

Se puede observar raquitismo en la ATR primaria, particularmente en la ATR proximal debido a las características añadidas de la hipofosfatemia y la fosfaturia por la disfunción tubular proximal generalizada. En la ATR distal (tipo I) se observa por lo general desmineralización ósea sin raquitismo manifiesto. Este trastorno del metabolismo óseo se acompaña de dolor óseo, de retraso del crecimiento, de osteopenia y de producción ocasional de fracturas patológicas.

La desmineralización ósea observada en la ATR distal probablemente se relacione con la disolución de la masa ósea, ya que el carbonato cálcico presente en el hueso actúa como tamponante frente a la acidosis metabólica, que en los pacientes con ATR es secundaria a la acumulación de iones de hidrógeno.

La administración de bicarbonato en cantidad suficiente para compensar la acidosis detiene la pérdida de masa ósea y la hipercalcioria que se observan con frecuencia en la ATR distal. El tratamiento del raquitismo en la ATR proximal consiste en la administración conjunta de bicarbonato y de suplementos de fosfato vía oral. Pueden estar indicadas dosis de fosfato similares a las que se utilizan en la hipofosfatemia familiar o en el síndrome de Fanconi. La administración de vitamina D es necesaria para contrarrestar el hiperparatiroidismo secundario derivado del tratamiento oral con fosfato. Después del tratamiento, el crecimiento en los pacientes con ATR tipo II (proximal) es mayor que en los pacientes con síndrome de Fanconi primario.

Capítulo 548

Diabetes insípida nefrogénica

Bradley P. Dixon

La diabetes insípida nefrogénica (DIN) es un trastorno adquirido, y rara vez congénito, del metabolismo del agua, que se caracteriza por la incapacidad para concentrar la orina incluso en presencia de hormona antidiurética (ADH). El patrón de herencia más frecuente en la DIN congénita es recesivo ligado al cromosoma X. Es poco frecuente encontrar mujeres con la enfermedad, supuestamente debido a una inactivación no aleatoria del cromosoma X. Alrededor del 10% de los casos de DIN se heredan como trastornos autosómicos recesivos o dominantes, que afectan por igual a varones y a mujeres. El fenotipo clínico de las formas autosómicas recesivas es parecido al observado en las formas ligadas al cromosoma X. No son infrecuentes las formas secundarias (adquiridas) de DIN, ya sean parciales o completas, y se observan en cualquier trastorno que afecte a la función tubular renal, entre los que se incluyen las distintas formas de uropatía obstructiva, la insuficiencia renal aguda o crónica, las enfermedades renales quísticas, las nefritis intersticiales, la nefrocálculos o las nefropatías tóxicas secundarias a hipopotasemia, hipercalcemia, litio o anfotericina B.

PATOGENIA

La capacidad para concentrar la orina (y, por tanto, para reabsorber agua) requiere la presencia de un gradiente de concentración adecuado en la médula renal y la capacidad para modular la permeabilidad al agua en el túbulos colectores. Esta última acción se encuentra mediada por la ADH (también denominada arginina vasopresina [AVP]), una hormona sintetizada en el hipotálamo y almacenada en la hipófisis posterior. En condiciones basales, el túbulos colectores es impermeable al agua. Sin embargo, ante un aumento de la osmolalidad sérica (detectada por los osmorreceptores hipotalámicos) y/o una hipovolemia importante, se produce la liberación de ADH a la circulación sistémica. La ADH liberada se une a su receptor, la vasopresina V₂ (AVPR2), localizado en la membrana basal lateral de la célula del túbulos colectores. Tras la unión entre la hormona y su receptor se activa una cascada dependiente del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que induce el traslado de los canales de agua existentes (acuaporina 2 [AQP2]) hasta la membrana luminal del túbulos colectores, y lo hacen permeable al agua.

Los defectos del gen AVPR2 son los causantes de la forma de DIN más frecuente, la ligada al cromosoma X. En los pacientes afectos con las formas autosómicas dominante y recesiva menos frecuentes se han identificado mutaciones en el gen AQP2. Se puede realizar un diagnóstico prenatal en aquellas familias en las que existe riesgo de padecer DIN ligada al cromosoma X. Los pacientes con DIN secundaria pueden presentar resistencia a la ADH debido a la expresión defectuosa de los canales de agua (acuaporina), como ocurre en la intoxicación por litio. La resistencia secundaria a la ADH suele ocurrir como resultado de la pérdida del gradiente medular hipertónico, debido a la eliminación de solutos en la orina o a daño tubular, lo que acaba en incapacidad para reabsorber sodio o urea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con DIN congénita presentan de manera típica tras el nacimiento poliuria masiva, hipovolemia, hipernatremia e hipertermia. Es frecuente que se acompañe de irritabilidad y llanto inconsolable, y también se puede observar estreñimiento y un aumento de peso inadecuado. Los pacientes pueden padecer retraso del desarrollo o retraso mental como consecuencia de los múltiples episodios de deshidratación hipernatremia en la infancia, aunque esto se ha vuelto menos frecuente con la reanimación cuidadosa con los fluidos y la corrección gradual de la hipernatremia. La enuresis, un signo frecuente, se debe al gran volumen de orina existente. Los pacientes presentan a menudo disminución del apetito y escasa ingesta de alimentos debido a la necesidad de una elevada ingesta de agua. Sin embargo, las alteraciones del crecimiento no se corrigen a pesar de un aporte adecuado de suplementos calóricos. Los pacientes con DIN congénita también desarrollan alteraciones de conducta como hiperactividad y déficit de la memoria reciente. Los pacientes con la forma secundaria de la enfermedad cursan sobre todo con hipernatremia y poliuria, debutan más tarde que los que

padecen la forma congénita y presentan con menor frecuencia retrasos del desarrollo o alteraciones de conducta.

DIAGNÓSTICO

En un lactante varón, el diagnóstico se sospecha por la presencia de poliuria, hipernatremia y orina diluida. A continuación se debe determinar la osmolalidad sérica y la urinaria. Si la osmolalidad sérica es igual o superior a 290 mOsm/kg, con una osmolalidad urinaria simultánea <290 mOsm/kg, no es necesario realizar una prueba de privación de agua. El diagnóstico diferencial con la **diabetes insípida central** se realiza confirmando la falta de respuesta a la ADH (típico de la DIN) mediante la administración de vasopresina (10-20 µg por vía intranasal) seguida de determinaciones horarias de la osmolalidad sérica y urinaria durante 4 horas. En los pacientes con diabetes insípida «parcial» o secundaria, en los que la osmolalidad sérica inicial puede ser <290 mOsm/kg, si está indicado practicar una prueba de privación de agua. Tras la restricción del aporte de líquidos se practican determinaciones de la osmolalidad sérica y urinaria hasta que esta alcanza valores >290 mOsm/kg; después se administra vasopresina con la pauta vista anteriormente. La prueba de privación de agua se debe interrumpir antes de tiempo en caso de que el descenso de peso corporal sea >3%. Ante la sospecha o la confirmación de DIN se debe recoger una detallada historia clínica que valore la posible exposición a sustancias tóxicas; se debe estudiar la función renal mediante la determinación de la concentración sérica de creatinina y de nitrógeno ureico en sangre, y se debe realizar un estudio ecográfico renal que descarte la presencia de uropatía obstructiva o de enfermedad quística. Debido al elevado volumen de orina, los pacientes con DIN congénita pueden presentar *hidronefrosis no obstructiva* de grado variable.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de la DIN incluye el mantenimiento de un adecuado aporte de líquidos, así como un libre acceso al agua, la disminución de la producción de orina a través de la limitación de la carga de solutos con una dieta hiposódica e hipoosmolar y la administración de fármacos que disminuyen la producción de orina. En los lactantes se recomienda el empleo de leche materna o de fórmulas bajas en solutos como Similac PM 60/40. En la mayoría de los lactantes es necesario practicar una gastrostomía o proceder a la alimentación por sonda nasogástrica para garantizar una administración adecuada de líquidos durante el día y la noche. La ingesta de sodio en los pacientes mayores debe ser <0,7 mEq/kg/24 h. Los diuréticos tiazídicos (2-3 mg/kg/24 h de hidroclorotiazida) resultan útiles para estimular la eliminación de sodio y la reabsorción de agua en el túbulos proximal. El empleo de diuréticos ahorradores de potasio, en especial amilorida (0,3 mg/kg/24 h repartido en 3 dosis), suele estar indicado de forma adicional. Los pacientes que no responden al tratamiento diurético aislado se pueden beneficiar de la asociación de indometacina (2 mg/kg/24 h), que ejerce un efecto aditivo sobre la disminución de la eliminación de agua en algunos pacientes. En estos casos se debe monitorizar atentamente la función renal, ya que el tratamiento prolongado con indometacina puede deteriorarla. Los pacientes con DIN secundaria no siempre necesitan tratamiento médico, pero deberían tener un acceso libre al agua. En estos casos de DIN secundaria es necesaria la monitorización de los electrolitos séricos y del estado volumétrico, en especial en aquellos períodos en los que se superpongan enfermedades agudas.

La prevención de los episodios recidivantes de deshidratación y de hipernatremia en los pacientes con DIN congénita ha mejorado significativamente el pronóstico de su desarrollo neurológico. Sin embargo, las alteraciones de conducta siguen constituyendo un problema en estos pacientes. El uso crónico de fármacos antiinflamatorios no esteroideos puede conducir a estos pacientes a la insuficiencia renal. El pronóstico de los pacientes con DIN secundaria depende de la enfermedad subyacente.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 549

Trastornos hereditarios del transporte tubular

549.1 Síndrome de Bartter

Bradley P. Dixon

El síndrome de Bartter es un grupo de trastornos caracterizados por alcalosis metabólica hipopotasémica hipoclorémica con hipercalcioruria y pérdida salina (v. cap. 68). Estos trastornos actualmente están clasificados en función del lugar anatómico afectado por la mutación genética (tablas 549.1 y 549.2). El síndrome de Bartter **prenatal** (tipos I, II y IV, también denominado síndrome de la hiperprostaglandina E) se manifiesta típicamente en lactantes y su fenotipo se caracteriza por alteraciones más graves que las observadas en el síndrome de Bartter **clásico** (tipo III); el de comienzo perinatal se caracteriza por polihidramnios materno, pérdida salina neonatal y episodios recidivantes de deshidratación grave. El síndrome de Bartter clásico, menos grave, se manifiesta en la infancia con fallo de medro y episodios recidivantes de deshidratación. El síndrome de Gitelman, descrito en el capítulo 549.2 (v. tabla 549.1), es una enfermedad relacionada fenotípicamente, pero el defecto genético que la origina es diferente. También se ha descrito una variante genética de síndrome de Bartter prenatal acompañado de hipacusia neurosensorial (tipo IV). Se han observado fenotipos similares a los del síndrome de Bartter en otras enfermedades, como el síndrome de Kearns-Sayre.

PATOGENIA

Las alteraciones bioquímicas observadas en el síndrome de Bartter, entre las que se incluye la alcalosis metabólica hipopotasémica hipoclorémica con hipercalcioruria, son muy similares a las que se producen tras el empleo crónico de diuréticos de asa y reflejan un defecto en el transporte de cloruro sódico y potasio en la rama ascendente del asa de Henle. La eliminación de sodio y cloro, con la consiguiente reducción de la volemia, estimula el sistema renina-angiotensina II-aldosterona (RAA). La aldosterona estimula la captación de sodio y la eliminación de potasio, lo que exacerba la hipopotasemia. También estimula la eliminación de ion hidrógeno en los segmentos distales de la nefrona, lo que agrava la alcalosis metabólica. La hipopotasemia a su vez estimula la síntesis de prostaglandinas, que provocan una mayor activación del sistema RAA. El síndrome de Bartter se asocia con al menos cinco defectos genéticos diferentes involucrados en el sistema de transportadores del asa de Henle (v. tabla 549.1), cada uno de los cuales contribuye en alguna medida al transporte de sodio y cloro. El síndrome de Bartter neonatal se debe a mutaciones en los genes que codifican el transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$, (NKCC2, el lugar de acción de la furosemida), el canal de potasio luminal (ROMK), el canal de cloruro combinado (CLC-Ka, CLC-Kb) o la subunidad de canales de cloruro (barttina). El síndrome de Bartter clásico se debe a defectos aislados en los genes que producen un canal de cloruro basolateral específico, el CIC-Kb.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Habitualmente existen antecedentes de polihidramnios materno con o sin prematuridad. En la exploración física se observan rasgos dismórficos entre los que se incluyen una cara triangular, orejas de soplillo, ojos grandes, estrabismo y mandíbula caída. Los antecedentes de consanguinidad sugieren la existencia de un patrón hereditario autosómico recesivo. En los niños mayores existe una historia de episodios recidivantes de poliuria con deshidratación, fallo de medro, fatiga inespecífica, mareos y estreñimiento crónico. También pueden manifestar calambres musculares y debilidad secundaria a la hipopotasemia crónica. La presión arterial suele ser normal, aunque los pacientes con la forma prenatal pueden sufrir pérdidas importantes de sal que provocan deshidratación e hipotensión. La bioquímica sérica muestra las clásicas anomalías de **alcalosis metabólica hipopotasémica e hipoclorémica**. La función renal generalmente no se ve comprometida. El nivel de calcio en orina se encuentra típicamente elevado al igual que también lo están los niveles de sodio y potasio urinarios. Los niveles séricos de renina, aldosterona y prostaglandina E suelen hallarse notablemente elevados, en especial en la variante prenatal más grave. El estudio ecográfico renal puede revelar la presencia de nefrocalcinoses, que es secundaria a la hipercalcioruria (tipos I y II).

Tabla 549.1 Tipos de síndrome de Bartter, síndrome de Gitelman y alteraciones relacionadas

TRASTORNO	OMIM, GEN	PRODUCTO GÉNICO	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS
VARIANTES DE SB				
SB I (ABS, HPES)	601678, SLC12A1	NKCC2	AR	Polihidramnios, prematuridad, alcalosis hipoclorémica hipopotasémica, nefrocalcínosis, con o sin defecto en la concentración
SB II (ABS con hiperpotasemia y acidosis transitoria, HPES)	241200, KCNJ1	ROMK1	AR	Polihidramnios, prematuridad, hiperpotasemia y acidosis transitoria, luego alcalosis hipoclorémica hipopotasémica, nefrocalcínosis, con o sin defecto en la concentración
SB III (CBS)	607364, CLCNKB	CIC-Kb	AR; muchas veces esporádica	Edad variable en la presentación con la gravedad correspondiente al tipo de mutación genética; alcalosis hipoclorémica hipopotasémica
SB IVa y SB IVb (ABS o HPES con sordera neurosensorial)	602522, BSND, CLCNKA, CLCNKB	CIC-Ka y CIC-Kb de Bartter	AR	Polihidramnios, prematuridad, alcalosis hipoclorémica hipopotasémica, sordera neurosensorial, con o sin defecto en la concentración
SB V (ABS transitoria)	300971, MAGED2	MAGED2	XR	Polihidramnios grave, alcalosis hipoclorémica hipopotasémica con síntomas que se resuelven en los primeros meses de vida
Hipocalcemia hipercalciúrica AD	601199, L125P	CaSR	AD	Hipocalcemia hipercalciúrica, alcalosis hipoclorémica hipopotasémica, PTH suprimida
VARIANTES DE SG				
SG	263800, SLC12A3	NCC	AR	Presente en la infancia tardía o en la edad adulta con debilidad, letargo, espasmo carpiano, alcalosis hipopotasémica, hipomagnesemia, hipermagnesuria e hipocalciuria
Síndrome de EAST (SeSAME)	612780, Kir4.1	KCNJ10	AR	Epilepsia, ataxia, sordera neurosensorial, alcalosis hipoclorémica hipopotasémica
OTRAS VARIANTES				
Mutaciones CLDN10	617579, CLDN10	Claudina-10	AR	Alcalosis metabólica hipopotasémica con hipocalciuria, pero magnesio normal o elevado

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; CaSR, receptor sensor de calcio; CIC-Ka, canal de cloro-Ka; CIC-Kb, canal de cloro-Kb; MAGED, antígeno-D2 asociado a melanoma; NCC, cotransportador de NaCl sensible a tiazidas; NKCC2, cotransportador de Na-K-2Cl sensible a furosemida; OMIM, Herencia Mendeliana Humana Online; PTH, hormona paratiroides; ROMK, canal de K medular externo renal; SeSAME, convulsiones, sordera neurosensorial, ataxia, retraso mental y desequilibrios hidroelectrolíticos; XR, ligado al X recesivo.

De Fulchiero R, Seo-Mayer P: Bartter syndrome and Gitelman syndrome. *Pediatr Clin North Am* 66:121-134, 2019. Box 1.

Tabla 549.2 Características que permiten distinguir entre las variantes del síndrome de Bartter y de Gitelman

VARIANTE	EDAD AL INICIO	K SÉRICO	Cl SÉRICO	Mg SÉRICO	RENINA, ALDOSTERONA EN SUERO	Ca/Cr EN ORINA	OTRAS CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS
SB I	AN	Bajo	Bajo	Normal	Elevado, elevado	Elevado	—
SB II	AN	Elevado, después bajo	Bajo	Normal	Elevado, elevado	Elevado	Hiperpotasemia transitoria
SB III	N, I, A	Bajo	Muy bajo	Normal	Elevado, elevado	Bajo, normal, o elevado	—
SB IVa, IVb	AN	Bajo	Bajo	Normal	Elevado, elevado	Normal o elevado	Sordera neurosensorial
SB V	AN	Bajo	Bajo	Normal	Elevado, elevado	—	Características transitorias
Hipocalcemia hipercalciúrica	—	Bajo	Bajo	Normal	Elevado, elevado	Elevado	Antecedentes familiares, hipocalcemia, PTH suprimida
SG	I, A	Bajo	Bajo	Bajo	Elevado, elevado	Bajo	—
Síndrome de EAST	—	Bajo	Bajo	Bajo	Elevado, elevado	Bajo	Epilepsia, ataxia, sordera neurosensorial

A, adulta; AN, antenatal; Ca/Cr, proporción calcio creatinina; I, infancia; N, neonatal.

De Fulchiero R, Seo-Mayer P: Bartter syndrome and Gitelman syndrome. *Pediatr Clin North Am* 66:121-134, 2019, Box 3.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas y en las pruebas complementarias. En los recién nacidos o lactantes, el hallazgo de hipopotasemia importante, con niveles de potasio generalmente $<2,5$ mmol/l, y de alcalosis metabólica son indicativos de la enfermedad. Otra característica es la hipercalciuria. La hipomagnesemia se observa en una minoría de los pacientes y es más frecuente en el síndrome de Gitelman. Se debe incluir en el diagnóstico diferencial el abuso de diuréticos, incluso en niños pequeños, ya que las alteraciones bioquímicas del síndrome de Bartter son similares a

las observadas durante el uso crónico de diuréticos del asa. Una historia de vómitos crónicos y de fibrosis quística se asocia a un cuadro clínico similar, pero el diagnóstico diferencial en este caso es sencillo si **se mide el nivel urinario de cloruro**, que se encuentra elevado en pacientes con síndrome de Bartter y disminuido en pacientes con vómitos crónicos y con fibrosis quística.

El estudio anatomo patológico revela la hiperplasia del aparato yuxtaglomerular, aunque no suele ser necesaria la práctica de una biopsia renal para llegar al diagnóstico de esta enfermedad.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los pilares del tratamiento del síndrome de Bartter son la prevención de la deshidratación, el mantenimiento de una nutrición adecuada y la corrección de la hipopotasemia. A menudo son necesarios suplementos de potasio a dosis elevadas, generalmente en forma de cloruro potásico para corregir la depleción concomitante de cloro. La instauración del tratamiento adecuado no siempre consigue la normalización de los niveles séricos de potasio, sobre todo en los pacientes con la forma prenatal de la enfermedad. Los lactantes y los niños más pequeños requieren una dieta rica en sodio y a veces el aporte de suplementos de sodio. La indometacina, un inhibidor de las prostaglandinas, también puede resultar útil. Si existe hipomagnesemia, es necesario administrar suplementos de magnesio. El mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico, junto con las medidas encaminadas a lograr un crecimiento normal, ha conseguido que el pronóstico a largo plazo de la enfermedad sea favorable. En una minoría de pacientes, la hipopotasemia crónica, la nefrocálcinosis y el tratamiento crónico con indometacina pueden desembocar en una nefritis intersticial crónica que lleve a insuficiencia renal crónica.

549.2 Síndrome de Gitelman

Bradley P. Dixon

El síndrome de Gitelman (considerado a veces como una variante del síndrome de Bartter) es un síndrome autosómico recesivo poco frecuente, que cursa con alcalosis metabólica hipopotasémica e hipoclorémica y que característicamente se acompaña de **hipocalciuria e hipomagnesemia**. El síndrome de Gitelman se presenta por lo general en niños mayores o en adultos jóvenes (v. [tablas 549.1 y 549.2](#)).

PATOGENIA

Las alteraciones bioquímicas encontradas en el síndrome de Gitelman son similares a las observadas durante el uso crónico de diuréticos tiazídicos. Los diuréticos tiazídicos actúan sobre el cotransportador de cloruro sódico, NCCT, presente en el túbulito contorneado distal. Las técnicas de análisis de ligamiento y los estudios de las mutaciones han demostrado que los pacientes con síndrome de Gitelman sufren defectos en los genes que codifican el transportador NCCT.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con síndrome de Gitelman acuden a edades más tardías que los afectados con síndrome de Bartter y pueden tener síntomas parecidos a los de los niños mayores con síndrome de Bartter (v. cap. 549.1). A menudo existen antecedentes de espasmos y calambres musculares que suelen ser secundarios a la hipomagnesemia existente, nicturia, poliuria y en ocasiones hipotensión. Estos pacientes no suelen sufrir episodios recidivantes de deshidratación. Las alteraciones bioquímicas incluyen hipopotasemia, alcalosis metabólica e hipomagnesemia. El nivel de calcio urinario suele ser muy bajo (a diferencia de la elevada concentración de calcio que se observa en la orina de los pacientes con síndrome de Bartter) y el nivel de magnesio en orina suele encontrarse incrementado. Los niveles de renina y aldosterona son generalmente normales y la secreción de prostaglandina E no se encuentra elevada. El retraso del crecimiento, en caso de estar presente, es menos importante que en el síndrome de Bartter.

DIAGNÓSTICO

Hay que sospechar el diagnóstico de síndrome de Gitelman ante un adolescente o adulto que presente alcalosis metabólica hipopotasémica hipoclorémica, hipomagnesemia e hipocalciuria.

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en la corrección de la hipopotasemia e hipomagnesemia mediante la administración de suplementos de potasio y magnesio. Los suplementos de sodio o el tratamiento con inhibidores de las prostaglandinas no suelen ser necesarios debido a que los pacientes por lo general no sufren episodios de hipovolemia ni una eliminación elevada de prostaglandina E.

549.3 Otros trastornos hereditarios del transporte tubular

Bradley P. Dixon

Se han identificado trastornos hereditarios en los diferentes transportadores de los distintos segmentos de la nefrona, así como los defectos moleculares que los originan. La acidosis tubular renal y la diabetes insípida nefrogénica se han expuesto con detalle en los capítulos 547 y 548, respectivamente. La **cistinuria** es un trastorno que se hereda de modo autosómico recesivo,

es frecuente en pacientes originarios de Oriente Medio y se caracteriza por episodios de litiasis renal recidivante. La enfermedad está causada por defectos en los transportadores de alta afinidad por l-cistina y aminoácidos dibásicos presentes en el túbulito proximal.

La **enfermedad de Dent** es una tubulopatía proximal ligada al cromosoma X caracterizada por proteinuria de bajo peso molecular, hipercaliuria y otras características del síndrome de Fanconi, como glucosuria, aminoaciduria y fosfaturia. A pesar de que algunos pacientes presentan nefrocálcinosis, nefrolitiasis, insuficiencia renal progresiva y raquitismo hipofosfatémico, los pacientes con enfermedad de Dent no presentan acidosis tubular renal ni manifestaciones extrarrenales. Desde principios de siglo, se han identificado, en aproximadamente el 50-60% de los pacientes con enfermedad de Dent, mutaciones con pérdida de función que afectan al gen *CLCN5* que codifica un cotransportador renal Cl^-/H^+ (*ClC-5*). La heterogeneidad genética de la enfermedad de Dent en algunos pacientes con mutaciones en el gen *OCRL1* (responsable del síndrome de Lowe) también cumple los criterios de enfermedad de Dent (~15% de los pacientes): enfermedad Dent-2. La enfermedad de Dent incluye nefrolitiasis recesiva ligada al sexo con insuficiencia renal, raquitismo hipofosfatémico recesivo ligado al cromosoma X y la proteinuria de bajo peso molecular idiopática que se ha visto en niños japoneses.

Las mutaciones del receptor basolateral extracelular sensible al calcio (*CASR*), habitualmente presente en el asa de Henle, producen un **cuadro similar al síndrome de Bartter dominante** (también conocido como síndrome de Bartter tipo V). Los síntomas que predominan en estos pacientes son hipocalcemia y disminución de la función de la hormona paratiroides, lo que les diferencia de los pacientes con síndrome de Bartter.

En el túbulito contorneado distal, las mutaciones con ganancia de función en el gen *WNK1* y las mutaciones con pérdida de función en *WNK4*, ambos cinasas de treonina serina, producen una absorción excesiva de sal mediada por NCCT con el cuadro clínico de seudohipoaldosteronismo tipo 2 (hipertensión familiar hipopotasémica [HFH] o **síndrome de Gordon**), lo que incluye expansión del volumen con hipertensión, hipopotasemia, acidosis metabólica hipoclorémica e hipercaliuria. Debido a la excesiva activación de la NCCT sensible a las tiazidas, este trastorno puede ser tratado eficazmente con diuréticos tiazídicos.

En el túbulito colector, las mutaciones del gen que codifica el canal de sodio de las células epiteliales (*CNaE*) dan lugar a una forma de hipertensión hereditaria denominada **síndrome de Liddle**. Este síndrome se caracteriza por la recaptación constitutiva de sodio en el túbulito colector, con hipopotasemia y supresión de la aldosterona. Debido a la excesiva activación del *CNaE*, los diuréticos ahorreadores de potasio (específicamente la amilorida) son un tratamiento eficaz para el síndrome de Liddle. Por el contrario, las mutaciones que originan la hipofunción de dicho canal dan lugar a seudohipoaldosteronismo, caracterizado por pérdidas importantes de sodio junto a hipopotasemia, así como una ATR distal (tipo IV) (también tratada en el capítulo 547.3). Existe una variante de este último trastorno que se asocia a alteraciones sistémicas, como anomalías en el cloruro presente en el sudor, y puede asemejarse a la fibrosis quística.

La **hipouricemia renal**, un defecto en el gen *SLC22A12*, se presenta con valores séricos bajos de ácido úrico y se complica con insuficiencia renal aguda inducida por ejercicio. Los pacientes presentan valores elevados de ácido úrico en orina y manifiestan dolor en el flanco, náuseas y vómitos tras el ejercicio. El tratamiento es el propio de la insuficiencia renal aguda y la disminución de la intensidad del ejercicio.

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

Capítulo 550

Insuficiencia renal

550.1 Lesión renal aguda

Prasad Devajaran

La lesión renal aguda (LRA) se ha descrito tradicionalmente como el deterioro brusco de la función renal que provoca un rápido descenso del filtrado glomerular (FG), la acumulación de productos de desecho, como nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina, y la desregulación del volumen extracelular y la homeostasis hidroelectrolítica. El término LRA ha reemplazado a insuficiencia renal aguda (IRA) porque esta última designación enfatiza

Tabla 550.1 Estadificación de la lesión aguda renal de la KDIGO

ESTADIO	CREATININA SÉRICA	DIURESIS
1	1,5-1,9 veces el valor basal, O incremento $\geq 0,3$ mg/dl	<0,5 ml/kg/h durante 6-12 h
2	2-2,9 veces el valor basal	<0,5 ml/kg/h durante ≥ 12 h
3	3 veces el valor basal, O ACr ≥ 4 mg/dl, O inicio de tratamiento de sustitución renal, O FGe <35 ml/min/1,73 m ² (<18 años)	<0,3 ml/kg/h durante 24 h o anúrica durante 12 h

demasiado el evento discreto del fracaso de un riñón. LRA comprende un continuo de disfunción renal que va desde un pequeño aumento en la creatinina sérica hasta la insuficiencia renal anúrica completa. La LRA es un problema frecuente que afecta a pacientes de todas las edades, es el principal motivo de consulta en nefrología en el hospital y está asociada a consecuencias graves y a opciones de tratamiento insatisfactorias. La incidencia de LRA varía del 2-5% del total de las hospitalizaciones hasta >25% en lactantes y niños en estado crítico. La etiología de LRA varía ampliamente según la edad, la región geográfica y el escenario clínico. La LRA funcional inducida por la deshidratación es generalmente reversible con fluidoterapia precoz. Sin embargo, el pronóstico para los pacientes con LRA estructural en el ámbito de los cuidados intensivos con fallo multiorgánico sigue siendo incierto.

Un sistema de clasificación propuesto por la Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) LRA Consensus Conference utiliza tanto la creatinina sérica como los parámetros de producción de orina para definir y estandarizar la LRA ([tabla 550.1](#)). De esta forma, la LRA se define como: aumento de la creatinina sérica en $\geq 0,3$ mg/dl del nivel basal en 48 horas; o aumento de la creatinina sérica hasta $\geq 1,5$ veces el nivel basal en los 7 días anteriores; o volumen de orina $\leq 0,5$ ml/kg/hora durante 6 horas.

PATOGENIA

La LRA se ha clasificado de manera convencional en 3 categorías: prerrenal, renal intrínseca y posrenal ([tabla 550.2](#) y [fig. 550.1](#)).

La **LRA prerrenal**, también denominada *uremia prerrenal*, se caracteriza por una disminución del volumen de sangre arterial circulante, lo que conduce a una perfusión renal inadecuada y a la disminución del filtrado glomerular (FG). No existe evidencia de lesión renal estructural. Las causas más frecuentes de LRA prerrenal son la deshidratación, la sepsis, las hemorragias, la hipalbuminemia grave y la insuficiencia cardiaca. El tratamiento precoz del trastorno causante de la hipoperfusión consigue el restablecimiento de la función renal. Si la hipoperfusión se mantiene durante un período de tiempo prolongado, se puede producir una lesión parenquimatosa renal.

En el grupo de la **LRA renal intrínseca** se engloba una serie de trastornos caracterizados por presentar daño en el parénquima renal, que incluye hipoperfusión mantenida e isquemia. Las causas más frecuentes de LRA intrínseca en Estados Unidos son la lesión isquémica/hipóxica y las agresiones nefrotóxicas, y son más frecuentes cuando existe una enfermedad de base; la mayoría se asocia a trastornos cardíacos, oncológicos, urológicos, renales y genéticos, y a prematuridad ([tabla 550.3](#)). Muchos tipos de **glomerulonefritis** pueden originar LRA, como la glomerulonefritis postinfecciosa, la nefritis lúpica, la nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein, la glomerulonefritis membranoproliferativa y la nefritis anti-membrana basal glomerular. La lesión isquémica/hipóxica grave y la agresión nefrotóxica prolongadas conducen a **necrosis tubular aguda** (NTA), que se diagnostica sobre todo en lactantes y niños en estado crítico. Los mecanismos que conducen a LRA isquémica son hipotensión/hipovolemia intravascular (hemorragia, pérdidas hacia el tercer espacio, diarrea), disminución del volumen intravascular eficaz (insuficiencia cardíaca, cirrosis, síndrome hepatorenal, peritonitis, síndrome compartimental abdominal), vasodilatación/vasoconstricción (sepsis, síndrome hepatorenal), obstrucción de la arteria renal (trombosis, embolias, estenosis), arteriopatía intrarrenal (vasculitis, síndrome hemolítico-urémico, anemia drepanocítica, rechazo de trasplante) y trastornos del flujo sanguíneo renal (ciclosporina, tacrolimus, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA], antagonistas del receptor II de la angiotensina, medios de contraste radiológico).

La lesión anatómopatológica típica de la NTA es la necrosis de las células tubulares, aunque en los pacientes con NTA clínica no siempre se observan alteraciones histológicas importantes. Los mecanismos lesivos productores de la NTA son las alteraciones de la hemodinámica intrarrenal, la obstrucción tubular y el flujo retrógrado pasivo del filtrado glomerular a través de las células tubulares lesionadas hasta alcanzar los capilares peritubulares.

Tabla 550.2 Causas frecuentes de lesión renal aguda

PRERRENAL

Deshidratación
Gastroenteritis
Hemorragia
Quemaduras
Sepsis
Fuga capilar
Hipoalbuminemia
Cirrosis
Síndrome compartimental abdominal
Insuficiencia cardiaca
Anafilaxia

RENAL INTRÍNSECA

Glomerulonefritis
Postinfecciosa/postestreptocócica
Lupus eritematoso
Púrpura de Henoch-Schönlein
Membranoproliferativa
Antimembrana basal glomerular
Síndrome hemolítico-urémico
Necrosis tubular aguda
Necrosis cortical
Trombosis de vena renal
Rabdomiolisis
Nefritis intersticial aguda
Infiltración tumoral
Toxinas y fármacos (v. [tabla 550.3](#))
Síndrome de lisísis tumoral
Vasculitis

POSRENAL

Válvulas uretrales posteriores
Obstrucción de la unión ureteropélvica
Obstrucción de la unión ureterovesical
Ureterocele
Tumores
Urolitiasis
Estenosis uretral
Cistitis hemorrágica
Vejiga neurógena
Fármacos anticolinérgicos

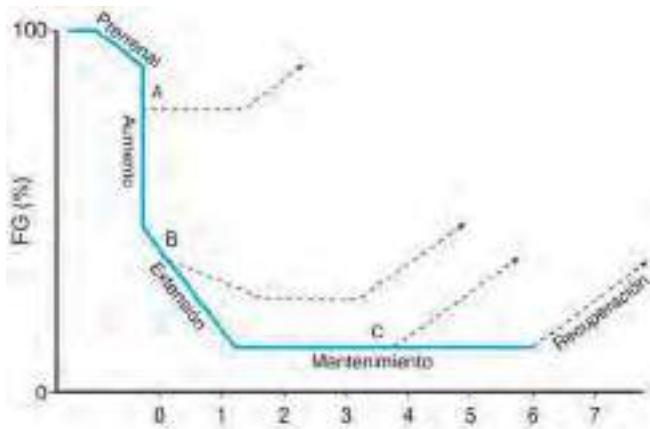


Fig. 550.1 Fases de la lesión renal aguda. FG, filtrado glomerular. (De Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA: Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure, Kidney Int 62:1539-1549, 2002.)

El **síndrome de lisísis tumoral** es una forma específica de LRA debida a la lisísis celular que se produce de manera espontánea o secundaria al tratamiento con quimioterapia en pacientes con tumores malignos linfoproliferativos. Este síndrome se produce sobre todo por la obstrucción de los túbulos con cristales de ácido úrico (v. caps. 522 y 523). La **nefritis intersticial aguda** se está convirtiendo en una causa cada vez más frecuente de LRA y suele ser causada por una reacción de hipersensibilidad dirigida a agentes terapéuticos o a diversos patógenos infecciosos (v. cap. 539.2).

Tabla 550.3

Principales toxinas endógenas y exógenas que causan lesión tubular aguda

TOXINAS ENDÓGENAS	TOXINAS EXÓGENAS
MIOGLOBINURIA Rotura muscular: traumatismo, compresión, descarga eléctrica, hipotermia, hipertermia, convulsiones, ejercicio, quemaduras	ANTIBIÓTICOS Aminoglucósidos Anfotericina B Agentes antivirales: aciclovir, cidofovir, indinavir, foscarnet, tenofovir
Hipopotasemia metabólica, hipofosfatemia	Pentamidina
Infecciones: tétanos, gripe	Vancomicina
Toxinas: alcohol isopropílico, etanol, etilenglicol, tolueno, mordeduras de serpientes e insectos, cocaína, heroína	QUIMIOTERAPIA Cisplatino Ifosfamida Plicamicina 5-fluorouracilo Citarabina 6-tioguanina Metotrexato
Medicamentos: inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), anfetaminas, fibratos	INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA Ciclosporina Tacrolimús
Enfermedad hereditaria-déficit de miofosforilasa, fosfofructocinasa, carnitina palmitoil transferasa	DISOLVENTES ORGÁNICOS Tolueno Etilenglicol
Polimiositis autoinmune, dermatomiositis	VENENOS Veneno de serpiente Paraquat
HEMOGLOBINURIA Válvulas mecánico-protésicas, anemia hemolítica microangiopática, circulación extracorpórea	MISCELÁNEA Medios de radiocontraste Inmunoglobulina intravenosa Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos Preparaciones de fosfato oral para el intestino
Fármacos: hidralazina, metildopa	
Productos químicos: benceno, arsina, habas, glicerol, fenol	
Reacción inmunológica de transfusión	
Deficiencia genética de G6PD, HPN	
OBSTRUCCIÓN INTRATUBULAR POR CRYSTALURIA O PARAPROTEÍNAS Síndrome de lisis tumoral Déficit de HGPRT Mieloma múltiple Oxalato (etilenglicol)	

G6PD, Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; HGPRT, hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa; HMG-CoA, 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; HPN, hemoglobinuria paroxística nocturna.

De Sharfuddin AA, Weisbrod SD, Palevsky PM, Molitoris BA: Acute kidney injury. En Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, et al (eds): *Brenner & Rector's the kidney*, 10/e, Philadelphia, 2016, Elsevier, Tab 31-5.

Las causas de la **LRA posrenal** incluyen una serie de trastornos caracterizados por la obstrucción del aparato urinario. En los recién nacidos y los lactantes, la mayor parte de los casos de LRA se debe a alteraciones congénitas, como las válvulas uretrales posteriores o la obstrucción bilateral de la unión ureteropélvica. En los niños mayores y en los adolescentes, otras causas de LRA son la urolitiasis, los tumores (intraabdominales o del propio aparato urinario), la cistitis hemorrágica y la vejiga neurológica. Cuando ambos riñones son funcionantes, la obstrucción debe ser bilateral para llegar a causar LRA. Tras la eliminación de la obstrucción, la función renal suele normalizarse, excepto en aquellos pacientes que presenten asociada una enfermedad displásica renal o cuando la obstrucción del tracto urinario ha sido mantenida durante un periodo prolongado de tiempo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Una historia clínica cuidadosa es fundamental para determinar la causa de la LRA. Lo más probable es que un lactante con antecedentes de vómitos y diarrea de 3 días de evolución sufra una LRA prerenal debida a la disminución

de la volemia, aunque también debe descartarse un SHU. Ante un niño de 6 años con una historia de faringitis reciente que se presente con edema periorbitario, hipertensión y hematuria macroscópica, hay que sospechar una LRA intrínseca secundaria a una glomerulonefritis postinfecciosa aguda. Lo más probable es que un niño gravemente enfermo con una historia de hipotensión prolongada o con antecedentes de ingesta de fármacos nefrotóxicos sufra una NTA. Lo más común es que un neonato con antecedentes de hidronefrosis detectada mediante ecografía prenatal y una vejiga y próstata palpables padezca una obstrucción del tracto urinario que puede deberse a válvulas uretrales posteriores.

La exploración física debe ser minuciosa, prestando especial atención al estado de la volemia. El hallazgo de taquicardia, sequedad de mucosas y signos de hipoperfusión periférica son indicativos de un volumen circulante insuficiente y, por tanto, de la posibilidad de una LRA prerenal. La presencia de hipertensión, edema periférico, estertores y galope cardiaco son indicativos de sobrecarga de volumen y apuntan hacia una LRA intrínseca secundaria a glomerulonefritis o NTA. Un exantema acompañado de artritis es sugestivo de lupus eritematoso sistémico (LES) o de nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein. La presencia de masas palpables en la fosa lumbar puede ser indicativa de trombosis de vena renal, tumores, enfermedades quísticas u obstrucción del tracto urinario.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Las alteraciones analíticas observadas incluyen anemia (la anemia suele deberse a hemodilución o a hemólisis, como en el LES, en la trombosis de vena renal y en el SHU), leucopenia (LES, sepsis), trombocitopenia (LES, trombosis de vena renal, sepsis, SHU), hiponatremia (dilucional), acidosis metabólica, elevación de las concentraciones séricas de nitrógeno ureico, creatinina, ácido úrico, potasio y fosfato (disminución de la función renal) e hipocalcemia (hiperfosfatemia).

El nivel sérico de C3 puede encontrarse reducido (glomerulonefritis postinfecciosa, LES o glomerulonefritis membranoproliferativa), y se pueden detectar niveles séricos de anticuerpos antiestreptocócicos (glomerulonefritis postestreptocócica), antinucleares (LES), citoplasmáticos antineutrófilos (granulomatosis con poliangitis, poliarteritis microscópica) o dirigidos contra抗igenos de la membrana basal glomerular (enfermedad de Goodpasture).

La presencia de hematuria, de proteinuria y de cilindros hemáticos o granulares en orina es indicativa de LRA intrínseca, en particular de enfermedad glomerular y NTA. La detección de leucocituria y de cilindros leucocitarios junto a hematuria leve y a proteinuria es sugeritiva de enfermedad tubulointersticial. Ante la presencia de eosinófilos en orina, hay que sospechar una nefritis tubulointersticial de origen medicamentoso.

El estudio de los índices urinarios puede resultar útil para diferenciar la LRA prerenal de la LRA intrínseca (tabla 550.4). El análisis de orina característico de la LRA prerenal muestra una elevada densidad ($>1,020$), una elevada osmolalidad ($UOsm > 500 \text{ mOsm/kg}$), un nivel bajo de sodio urinario ($UNa < 20 \text{ mEq/l}$) y una excreción fraccional de sodio ($EFNa < 1\% < 2,5\%$ en neonatos). La analítica de orina en la LRA intrínseca muestra una densidad $<1,010$, una osmolalidad urinaria baja ($UOsm < 350 \text{ mOsm/kg}$), una elevación del nivel de sodio ($UNa > 40 \text{ mEq/l}$) y una EFNa superior al 2% ($>10\%$ en neonatos).

En las placas de tórax se pueden observar cardiomegalia y congestión pulmonar (por sobrecarga de fluidos) o derrame pleural. La ecografía renal puede poner de manifiesto la presencia de hidronefrosis y/o hidrouréter, indicativas de obstrucción del tracto urinario, o nefromegalía, que señala enfermedad renal intrínseca. En última instancia, en algunos casos de LRA donde la clínica no es claramente indicativa del origen prerenal o posrenal, una biopsia renal puede confirmar el diagnóstico.

Aunque se utiliza la creatinina sérica para determinar la función renal, esta es una medida insensible y tardía de disminución de la función renal tras una lesión renal aguda. Otros biomarcadores en fase de investigación son las variaciones de la lipocaína asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) y de los niveles de cistatina C en plasma, y las variaciones en orina en la NGAL, la interleucina 18 (IL-18) y de la molécula 1 de lesión renal (KIM-1).

TRATAMIENTO

Tratamiento médico

Las complicaciones de la lesión renal aguda se refieren en la tabla 550.5. En los lactantes y en los niños con obstrucción del tracto urinario, como en el caso de los recién nacidos en los que se sospecha la presencia de válvulas uretrales posteriores, se debe practicar inmediatamente un sondaje vesical para garantizar un drenaje adecuado del tracto urinario. La colocación de un sondaje vesical también puede considerarse en niños mayores y en adolescentes ingresados para controlar de manera precisa la producción de orina

Tabla 550.4 Análisis de orina, bioquímica urinaria y osmolalidad en la insuficiencia renal aguda

	HIPOVOLEMIA	NECROSIS TUBULAR AGUDA	NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA	GLOMERULONEFRITIS	OBSTRUCCIÓN
Sedimento	Anodino, puede presentar cilindros hialinos	Cilindros granulares grandes y marronáceos	Leucocitos, eosinófilos, cilindros celulares	Eritrocitos, cilindros eritrocitarios	Anodino o sanguinolento
Proteína	Ninguna o pocas	Ninguna o pocas	Mínimas pero pueden aumentar con los AINE	Aumentadas, >100 mg/dl	Pocas
Sodio urinario, (mEq/l)*	<20	>40	>30	<20	<20 (aguda) >40 (pocos días)
Osmolalidad de la orina, (mOsm/kg)	>400	<350	<350	>400	<350
Excreción fraccional de sodio %†	<1	>2‡	Variable	<1	<1 (aguda) >1 (pocos días)

*La sensibilidad y especificidad de una cantidad de sodio en la orina <20 mEq/l para diferenciar la azoemia prerrenal de la necrosis tubular aguda son del 90% y del 82%, respectivamente.

†La excreción fraccional de sodio es la proporción de sodio en la orina y el plasma (U/P) dividida entre la proporción de creatinina U/P × 100. La sensibilidad y especificidad de un valor de la excreción fraccional de sodio <1% para diferenciar la azoemia prerrenal de la necrosis tubular aguda es del 96% y del 95%, respectivamente.

‡La excreción fraccional de sodio puede ser <1% en la necrosis tubular aguda secundaria a material de radiocontraste o rabdomiolisis.

AINE, fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

De Singri N, Ahya SN, Levin ML: Acute renal failure, JAMA 289:747-751, 2003.

Tabla 550.5 Complicaciones frecuentes de la lesión renal aguda

METABÓLICAS	CARDIO-PULMONARES	GASTRO-INTESTINALES	NEUROLÓGICAS	HEMATOLÓGICAS	INFECCIOSAS	OTRAS
Hiperpotasemia	Edema pulmonar	Náuseas	Irritabilidad neuromuscular	Anemia	Neumonía	Hipo
Acidosis metabólica	Arritmias	Vómitos	Asterixis	Hemorragia	Septicemia	Nivel elevado de hormona paratiroidea
Hiponatremia	Pericarditis	Desnutrición	Convulsiones		Infección del tracto urinario	Niveles bajos de triyodotironina y tiroxina totales
Hipocalcemia	Derrame pericárdico	Hemorragia	Alteraciones del estado mental			Nivel de tiroxina normal
Hiperfosfatemia	Hipertensión					
Hipermagnesemia	Infarto de miocardio					
Hiperuricemia	Embolismo pulmonar					

De Sharfuddin AA, Weisbord SD, Palevsky PM, Molitoris BA: Acute kidney injury. En Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, et al (eds): Brenner & Rector's the kidney, 10/e, Philadelphia, 2016, Elsevier, Tab 31-14.

durante la LRA; no obstante, deben adoptarse las medidas necesarias para prevenir la infección iatrogénica.

La determinación del estado de la volemia es de vital importancia en la evaluación inicial del paciente con LRA. Si no existen signos de sobrecarga hídrica o de insuficiencia cardiaca, se debe aumentar el volumen intravascular mediante la administración por vía i.v. de suero salino isotónico a una dosis de 20 ml/kg durante 30 minutos. En ausencia de hemorragia o de hipoproteinemia, no es necesario emplear soluciones que contengan coloide para expandir el volumen. Si la hipovolemia es grave, se puede necesitar la administración adicional de más fluido (v. caps. 69, 70 y 88). La monitorización de la presión venosa central solo es necesaria si es difícil determinar de manera más exacta el volumen sanguíneo. Los pacientes hipovolémicos generalmente eliminan orina 2 horas después de la reposición de la volemia; de no ser así, se debe sospechar la presencia de LRA intrínseca o posrenal. La hipotensión debida a sepsis precisa una reposición de líquidos intensa seguida de infusión continua de un vasoconstrictor.

El tratamiento con diuréticos solo debería ser considerado una vez que se haya conseguido un volumen adecuado de sangre circulante. Se puede administrar una dosis única de furosemida (2-4 mg/kg) por vía intravenosa. Una alternativa a la furosemida consiste en la administración de bumetanida (0,1 mg/kg). Si no se logra mejorar la diuresis, se puede considerar la infusión continua de diuréticos. Para aumentar el flujo sanguíneo cortical renal, muchos nefrólogos administran dopamina (2-3 µg/kg/min) en combinación con el tratamiento diurético, aunque no existen estudios comparativos que confirmen la eficacia de dicha práctica. Son pocas las pruebas de que los diuréticos o la dopamina prevengan la LRA o favorezcan la recuperación. El manitol puede ser eficaz en caso de insuficiencia renal inducida por pigmentos (mioglobina, hemoglobina). El péptido natriurético auricular puede ser útil en la prevención o el tratamiento de la lesión renal aguda, aunque existen pocos datos sobre su empleo en la infancia.

Si no existe respuesta a los diuréticos, estos deben ser suspendidos y se debe restringir el aporte de fluidos. Dicho aporte, en pacientes con un volumen intravascular relativamente normal, debería limitarse al principio a 400 ml/m²/24 h (pérdidas insensibles) más una cantidad equivalente al volumen de orina eliminado durante el día. Las pérdidas de líquido de origen extrarenal (sangre, aparato gastrointestinal) deben ser reemplazadas en la misma cantidad con los líquidos adecuados. En los pacientes con una hipervolemia importante, la restricción de fluidos debe ser más estricta y no se debe reemplazar la pérdida de líquidos insensibles, el volumen de orina eliminada ni las pérdidas de origen extrarenal para conseguir reducir el volumen intravascular. Se debe proceder a la monitorización diaria del aporte de líquidos, de la producción de orina y de heces, del peso corporal y de la bioquímica sérica.

En la LRA, la instauración rápida de **hiperpotasemia** (potasio sérico >6 mEq/l) puede dar lugar a arritmias cardíacas, parada cardíaca y muerte. La alteración electrocardiográfica inicial que se observa en los pacientes con hiperpotasemia en desarrollo es la aparición de ondas T picudas. Posteriormente, se puede detectar ensanchamiento del complejo QRS, depresión del segmento ST y arritmias ventriculares, que pueden evolucionar a parada cardíaca (v. cap. 450.2). Se deben instaurar medidas para disminuir el nivel de potasio corporal cuando este alcanza valores >6 mEq/l. Del mismo modo se deben restringir las fuentes exógenas de potasio (ingesta, líquidos intravenosos, nutrición parenteral). Se debe administrar 1 g/kg de resina de poliestireno sulfonato sódico por v.o. o por medio de un enema de retención. Esta resina intercambia sodio por potasio y pueden transcurrir varias horas hasta que se comienza a observar su efecto. Una única dosis de 1 g/kg puede hacer descender el nivel de potasio sérico alrededor de 1 mEq/l. El tratamiento con esta resina se puede repetir cada 2 horas, pero sin exceder esta frecuencia porque se podría provocar una sobrecarga de sodio.

Ante una elevación más importante del potasio sérico (>7 mEq/l), en especial si se acompaña de alteraciones electrocardiográficas, aparte de la

resina, se debe administrar con carácter urgente: solución de gluconato cálcico al 10%, 100 mg/kg/dosis (dosis máxima de 3.000 mg/dosis); solución de bicarbonato sódico, 1-2 mEq/kg por vía intravenosa durante 5-10 minutos, y 0,1 U/kg de insulina regular junto con una solución de glucosa al 50%, 1 ml/kg durante 1 hora.

La solución de gluconato cálcico contrarresta la irritabilidad miocárdica inducida por el potasio, pero no reduce su concentración sérica. La administración de bicarbonato sódico, de insulina y de glucosa consigue la reducción de los niveles de potasio mediante el desplazamiento del mismo desde el compartimento extracelular hasta el intracelular. Se ha descrito un efecto similar con la administración aguda de agonistas β -adrenérgicos en adultos, pero no existen datos para los pacientes pediátricos. Como el efecto de estas medidas de urgencia se prolonga tan solo durante unas pocas horas, la hipertotasemia persistente debe ser tratada mediante diálisis.

El hallazgo de **acidosis metabólica** moderada es frecuente en la LRA, y se debe a la retención de iones de hidrógeno, fosfato y sulfato; rara vez requiere tratamiento. Pero, si la acidosis es más importante (pH en sangre arterial <7,15; nivel de bicarbonato sérico <8 mEq/l) o si contribuye al mantenimiento de la hipertotasemia, se aconseja tratarla. La acidosis se debe corregir de forma parcial mediante la administración intravenosa de bicarbonato hasta elevar el pH arterial a 7,20 (que corresponde a un nivel sérico de bicarbonato de 12 mEq/l). El resto de la corrección se realiza mediante la administración de bicarbonato sódico por vía oral, tras la normalización de los niveles séricos de calcio y fósforo. En los pacientes con insuficiencia renal, la corrección de la acidosis metabólica con bicarbonato intravenoso, si se realiza de manera rápida, puede precipitar un cuadro de tetania, ya que disminuye la concentración de la fracción de calcio ionizado.

El tratamiento principal de la **hipocalcemia** consiste en la reducción del nivel sérico de fósforo. Para evitar la acumulación tisular de sales de calcio, la administración de calcio intravenoso debe reservarse para los casos de tetania. Los pacientes deben seguir una dieta baja en fósforo y se deben administrar sustancias fijadoras de fosfato por vía oral y aumentar la excreción de fosfato por vía digestiva. Algunas de las sustancias más frecuentes son sevelamer, carbonato cálcico y acetato cálcico. En el pasado se empleaban sustancias fijadoras con aluminio en su composición, pero se deben evitar debido al riesgo de toxicidad por aluminio.

La **hiponatremia** suele ser secundaria a hemodilución y debe corregirse mediante la restricción de fluidos más que mediante la reposición de cloruro sódico. Solo se recomienda la administración de suero salino hipertónico (3%) en pacientes con hiponatremia sintomática (convulsiones, aletargamiento) o cuando el nivel sérico de sodio es <120 mEq/l. Para incrementar con rapidez el nivel sérico de sodio hasta alcanzar 125 mEq/l (mmol/l) se emplea la siguiente fórmula:

$$\text{mEq NaCl necesarios} = 0,6 \times \text{peso corporal (kg)} \times (125 - \text{nivel sérico de sodio [mEq/l]})$$

Los pacientes con LRA están más predisponentes a sufrir **hemorragias gastrointestinales** debido a la disfunción plaquetaria secundaria a la uremia, al estrés y al uso de heparina en caso de estar sometidos a diálisis o a tratamientos de sustitución renal continuos. Para prevenir esta complicación se emplea la administración oral o intravenosa de antagonistas de los receptores H₂, como la ranitidina.

La **hipertensión** puede deberse a la hiperreninemia asociada a la enfermedad primaria y/o a la expansión del volumen del líquido extracelular, y se observa con mayor frecuencia en pacientes con LRA secundaria a glomerulonefritis aguda o al SHU. En el tratamiento de la hipertensión, la restricción hidrosalina es fundamental y el empleo de fármacos diuréticos puede ser de utilidad (v. cap. 472). Se puede conseguir una disminución relativamente rápida de la presión arterial mediante la administración de isradipino (0,05-0,15 mg/kg/dosis, dosis máxima 5 mg 4 veces al día). El tratamiento de mantenimiento de la presión arterial consiste en la administración de fármacos orales de acción más duradera, como los antagonistas de los canales de calcio (amlodipino, 0,1-0,6 mg/kg/24 h, 1 o 2 veces al día) o β -bloqueantes (labetalol 4-40 mg/kg/24 h, repartido en 2 o 3 veces al día). El tratamiento de un niño con un episodio de hipertensión sintomática importante (urgencia o emergencia hipertensiva) consiste en la administración en infusión continua de nicardipino (0,5-5 μ g/kg/min), nitroprussiato sódico (0,5-10 μ g/kg/min), labetalol (0,25-3 mg/kg/h) o esmolol (150-300 μ g/kg/min), con una pauta intermitente de antihipertensivos una vez controlado el episodio.

En la LRA es posible encontrar **síntomas neurológicos** como cefalea, convulsiones, aletargamiento y confusión (encefalopatía). Entre los posibles factores etiológicos se incluyen la encefalopatía hipertensiva, la hiponatremia, la hipocalcemia, la hemorragia cerebral, la vasculitis cerebral y el estadio urémico. La medida más eficaz para controlar las convulsiones consiste en la administración de benzodiacepinas, y el tratamiento debe estar dirigido hacia la causa precipitante.

La **anemia** presente en la LRA es habitualmente moderada (hemoglobina 9-10 g/dl) y suele ser secundaria a la expansión de la volemia (hemodilución). Los niños que padecen SHU, LES, hemorragia activa o una LRA prolongada pueden requerir transfusiones de concentrados de hematies en caso de que el valor de hemoglobina caiga por debajo de 7 g/dl. En pacientes con hipervolemia, las transfusiones incrementan el riesgo de una mayor expansión de volumen, lo que puede precipitar la aparición de hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y edema pulmonar. Para disminuir el riesgo de hipervolemia se debe proceder a la transfusión lenta (durante 4-6 horas) de concentrados de hematies (10 ml/kg). El empleo de concentrados de hematies frescos reduce el riesgo de hipertotasemia y el riesgo crónico de sensibilización si el paciente se convierte en un posible candidato para tratamiento sustitutivo renal. Ante la presencia de hipervolemia importante o de hipertotasemia, la transfusión debe realizarse durante el proceso de diálisis o ultrafiltración.

Se debe prestar especial atención a la **nutrición** en los niños que desarrollan LRA. En la mayor parte de los casos se debe restringir el aporte de sodio, de potasio y de fósforo. La ingesta proteica debería disminuirse de forma moderada, a la vez que se incrementa el aporte calórico para reducir al máximo la producción de desechos nitrogenados. En pacientes con LRA grave se debe valorar la posibilidad de administrar alimentación parenteral con aminoácidos esenciales.

DIÁLISIS

Las indicaciones de diálisis en la LRA son las siguientes:

Anuria/oliguria.

Sobrecarga de volumen con signos de hipertensión y/o edema pulmonar refractario a tratamiento con diuréticos.

Hipertotasemia persistente.

Acidosis metabólica grave que no responde a tratamiento médico.

Uremia (encefalopatía, pericarditis, neuropatía).

Desequilibrio calcio:fósforo con tetania hipocalcémica que no puede controlarse con otras medidas.

Una indicación adicional para realizar diálisis es la imposibilidad de proporcionar una adecuada ingesta de nutrientes debido a la necesidad de una restricción importante del aporte de fluidos. Los pacientes con LRA pueden requerir tratamiento de sostén con diálisis durante un tiempo que puede variar de días hasta 12 semanas; lo común son 1-3 semanas. Las ventajas y los inconvenientes de los tres sistemas de diálisis disponibles en la actualidad se muestran en la **tabla 550.6**.

La **hemodiálisis intermitente** es útil en los pacientes que presentan una situación hemodinámica relativamente estable. Este sistema altamente eficaz

Tabla 550.6	Comparación de la diálisis peritoneal, la hemodiálisis intermitente y el tratamiento de sustitución renal continuo		
	DP	HDI	TSRC
BENEFICIOS			
Eliminación de líquidos	+	++	++
Aclaramiento de urea y creatinina	+	++	+
Aclaramiento de potasio	++	++	+
Aclaramiento de toxinas	+	++	+
COMPLICACIONES			
Dolor abdominal	+	-	-
Hemorragia	-	+	+
Desequilibrio	-	+	-
Desequilibrio electrolítico	+	+	+
Necesidad de heparinización	-	+	+/-
Hiperglucemia	+	-	-
Hipotensión	+	++	+
Hipotermia	-	-	+
Infección de la vía central	-	+	+
Hernia inguinal o abdominal	+	-	-
Peritonitis	+	-	-
Pérdida de proteínas	+	-	-
Compromiso respiratorio	+	-	-
Trombosis vascular	-	+	+

DP, diálisis peritoneal; HDI, hemodiálisis intermitente; TSRC, tratamiento de sustitución renal continuo.

Adaptada de Rogers MC: *Textbook of pediatric intensive care*, Baltimore, 1992, Williams & Wilkins.

efectúa el intercambio hidroelectrolítico en sesiones de 3-4 horas de duración empleando para ello un sistema de bombeo en un circuito extracorpóreo a través de un catéter grande implantado en una vía venosa central. La hemodiálisis intermitente puede realizarse de 3 a 7 veces por semana, según evolucione la situación hidroelectrolítica del paciente.

La **diálisis peritoneal** se reserva principalmente a los casos de LRA que se presentan en los neonatos y los lactantes, aunque también puede emplearse en niños y adolescentes de todas las edades. La solución hiperosmolar utilizada se infunde en la cavidad peritoneal a través de un catéter de diálisis peritoneal percutáneo o colocado quirúrgicamente. El líquido introducido se mantiene en la cavidad peritoneal durante 45-60 minutos y a continuación es drenado del paciente por gravedad (manualmente o con ayuda de una bomba), una vez llevado a cabo el recambio hidroelectrolítico. Los ciclos se repiten durante 8-24 horas/día según la situación hidroelectrolítica del paciente. No es necesario anticoagular al paciente. Esta forma de diálisis está contraindicada en caso de existir trastornos abdominales importantes.

El **tratamiento de sustitución renal continuo** (TSRC) es útil en pacientes que presentan una situación hemodinámica inestable, sepsis concomitante o fallo multiorgánico estando ingresados en una unidad de cuidados intensivos. El TSRC es un procedimiento extracorpóreo que emplea una máquina de bombeo con un sistema especial que logra la extracción continua de la sangre (24 h/día), de líquidos, electrolitos y solutos de pequeño y mediano tamaño. Por lo general, el catéter de doble vía se introduce por la vena yugular interna o femoral. A continuación se conecta al paciente al circuito de bombeo del TSRC, que recircula de manera continua la sangre del paciente a través de un filtro de permeabilidad elevada.

El TSRC se puede efectuar de tres maneras diferentes. Mediante un sistema de hemofiltración venovenosa continua, una gran cantidad de líquido circula a presión a través del filtro y arrastra con él, mediante convección, a otras moléculas como urea, creatinina, fósforo y ácido úrico. El volumen hemático es reconstituido mediante la infusión intravenosa de un líquido de sustitución de composición electrolítica similar a la de la sangre. La diálisis por hemofiltración venovenosa continua emplea el principio de la difusión, y hace circular el líquido del dializado en una dirección a contracorriente sobre el lado del ultrafiltrado de la membrana. No emplea líquido de sustitución. La hemodiafiltración continua emplea líquido de sustitución y de dializado, y es el sistema de TSRC que extrae solutos de manera más eficaz.

En la [tabla 550.6](#) se comparan los riesgos relativos y los efectos beneficiosos de varias terapias de sustitución.

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad en los niños con LRA es variable y depende más del proceso subyacente que de la insuficiencia renal. Cuando la LRA se debe a una enfermedad estrictamente limitada al riñón, como la glomerulonefritis postinfecciosa, la tasa de mortalidad es muy baja (<1%); mientras que cuando la LRA se presenta en el contexto de un fallo multiorgánico, la tasa de mortalidad es muy elevada (>50%).

El pronóstico sobre la recuperación de la función renal depende del trastorno que provocó la LRA. La recuperación de la función renal es probable cuando la LRA se debe a causas prerenales, a NTA, a nefritis intersticial aguda o al síndrome de lisis tumoral. La recuperación completa funcional es excepcional en aquellos casos en los que la LRA fue originada por cualquiera de las formas de glomerulonefritis rápidamente progresiva, por trombosis de vena renal bilateral o por necrosis cortical bilateral. El tratamiento médico en ocasiones debe mantenerse durante períodos de tiempo prolongados para manejar las secuelas de la LRA, como la insuficiencia renal crónica, la hipertensión, la acidosis tubular renal y los defectos de concentración de la orina.

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

550.2 Enfermedad renal crónica

Donna J. Claes y Mark Mitsnefes

La enfermedad renal crónica (ERC) está determinada por la presencia de afectación renal y por el grado (o gravedad) de función renal (filtrado glomerular, o FG; [tablas 550.7 y 550.8](#)). La enfermedad renal terminal (ERT) es un término administrativo en Estados Unidos; se utiliza para definir a los pacientes en tratamiento con diálisis o trasplante de riñón, y comprende un subgrupo de pacientes con estadio 5 de ERC.

La prevalencia de la ERC en la población pediátrica es de alrededor de 18 casos por millón de niños. El pronóstico de un lactante, de un niño o de un adolescente con ERC ha mejorado espectacularmente desde la década

Tabla 550.7

Criterios para la definición de enfermedad renal crónica (directrices de la NKF KDOQI)

El paciente padece enfermedad renal crónica (ERC) si se cumple cualquiera de los criterios siguientes:

1. Afectación renal de 3 meses o más, definida por anomalías estructurales o funcionales del riñón, con o sin disminución del FG, manifestada por una o más de las características siguientes:
 - Anomalías en la composición de la sangre o la orina
 - Anomalías en las pruebas de imagen
 - Anomalías en la biopsia renal
2. FG <60 ml/min/1,73 m² durante 3 meses o más, con o sin otros signos de afectación renal como los descritos antes

NKF KDOQI, National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.

Tabla 550.8

Terminología normalizada para los estadios de la enfermedad renal crónica (directrices de la NKF KDOQI)

ESTADIO	DESCRIPCIÓN	FG (ml/min/1,73 m ²)
1	Lesión renal con FG normal o aumentado	≥90
2	Lesión renal con leve disminución del FG	60-89
3	Disminución moderada del FG	30-59
4	Disminución importante del FG	15-29
5	Insuficiencia renal	<15 o con diálisis

FG, filtrado glomerular; NKF KDOQI, National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.

Tabla 550.9

Etiologías de enfermedad renal crónica pediátrica

NO GLOMERULAR	GLOMERULAR
Riñones aplásicos, hipoplásicos y displásicos	Glomerulonefritis crónica (incluyendo glomerulonefritis segmentaria focal [GNSF])
Cistinosis	Síndrome nefrótico congénito (SNC)
Enfermedad renal quística medular/nefronoptisis juvenil	Síndrome hemolítico-urémico (SHU)
Uropatía obstructiva (p. ej., VUP, cloaca, vejiga neurógena)	Nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein (nefritis PHS)
Oxalosis	Glomerulonefritis con semilunas idiopática
Enfermedad renal poliquística autosómica dominante y autosómica recesiva (ERPAD, ERPAR)	Nefropatía por IgA (NIGA)
Pielonefritis/nefritis intersticial/nefropatía por reflujo	Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP)
Infarto renal	Nefropatía membranosa
Síndrome de agenesia de la musculatura abdominal (síndrome de Eagle-Barrett)	Nefropatía de células falciformes
Tumor de Wilms	Enfermedad inmunológica sistémica (p. ej., LES, granulomatosis de Wegener)
	Nefritis hereditaria (síndrome de Alport)

de 1970, sobre todo gracias a las mejoras en el tratamiento médico, en las técnicas de diálisis y de trasplante renal. Sin embargo, la ERT de inicio en la infancia todavía conlleva una morbilidad significativa y una tasa de mortalidad 30 veces mayor en comparación con niños sanos. Las enfermedades cardiovasculares e infecciosas son las principales causas de muerte.

ETIOLOGÍA

La etiología de la ERC pediátrica puede deberse a enfermedades renales congénitas, adquiridas, hereditarias o metabólicas; las causas de enfermedad renal en niños están subdivididas generalmente en función de si presentan o no un origen glomerular ([tabla 550.9](#)). La causa subyacente se correlaciona

con la edad en el momento del diagnóstico. En niños menores de 5 años, la ERC suele ser secundaria a alteraciones congénitas del riñón y del tracto urinario (p. ej., la hipoplasia renal, la displasia renal y/o la uropatía obstructiva) y a menudo se diagnostica mediante ecografía prenatal. En niños mayores de 5 años, predominan las formas adquiridas o heredadas de glomerulonefritis.

PATOGENIA

Además del daño progresivo de origen genético, estructural o metabólico, la lesión renal puede seguir su curso a pesar de eliminar la causa primaria.

La **lesión por hiperfiltración** es una causa importante de destrucción glomerular, con independencia de la causa subyacente de lesión renal. A medida que se van perdiendo nefronas, las supervivientes sufren procesos de hipertrofia funcional y estructural que se caracterizan por el aumento del flujo sanguíneo glomerular. De este modo, la fuerza impulsora de la filtración glomerular se ve incrementada en las nefronas supervivientes. Aunque la hiperfiltración compensadora mantiene la función renal de manera temporal, puede causar daño progresivo de los glomérulos supervivientes, posiblemente a través del efecto directo de la elevación de la presión hidrostática sobre la integridad de la pared capilar y/o el efecto tóxico derivado del incremento del paso de proteínas a través de dicha pared capilar. A medida que pasa el tiempo, las nefronas supervivientes deben incrementar el ritmo de excreción, lo que acaba en un círculo vicioso que conlleva el incremento del flujo sanguíneo glomerular y más lesión por hiperfiltración.

Otras etiologías patológicas de enfermedad renal crónica son la proteinuria, la hipertensión, la hiperfosfatemia y la hiperlipidemia. La **proteinuria** puede contribuir al deterioro de la función renal. Las proteínas que atraviesan la pared capilar glomerular pueden ejercer un efecto tóxico directo sobre las células tubulares y estimular la quimiotaxis de monocitos/macrófagos, lo que contribuye al proceso de esclerosis glomerular y de fibrosis tubulointersticial. La **hipertensión** no controlada puede exacerbar la progresión de la enfermedad debido a la nefrosclerosis arteriolar y a la lesión por hiperfiltración. La **hiperfosfatemia** puede contribuir a la progresión de la enfermedad como consecuencia del depósito de calcio-fosfato en el intersticio renal y en los vasos sanguíneos. La **hiperlipidemia**, una alteración analítica frecuente entre los pacientes con ERC, daña la función glomerular a través de un mecanismo de lesión oxidativo.

La ERC se considera una enfermedad continua en la que las alteraciones bioquímicas y clínicas se incrementan a medida que se deteriora la función renal. Independientemente de la etiología, la progresión de la fibrosis tubulointersticial es el determinante principal de la progresión de la ERC.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La **tabla 550.10** describe las manifestaciones fisiopatológicas de la ERC. La presentación clínica de la ERC puede ser muy variada y depende de la etiología y del estadio de la ERC (fig. 550.2). Las anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario y algunas formas genéticas de enfermedad renal (p. ej., nefronopatía familiar) presentan retraso de crecimiento, vómitos y poliuria con polidipsia asociada. La infección del tracto urinario también puede ser frecuente en aquellos pacientes con anomalías urológicas. Las formas de ERC glomerular pueden presentar edema, hipertensión, hematuria y proteinuria; en las formas graves de glomerulonefritis puede observarse malnutrición. A medida que la gravedad del daño renal avanza, los pacientes pueden desarrollar síntomas urémicos (p. ej., fatiga creciente, debilidad, náuseas, vómitos, anorexia y patrones de sueño pobres), además de edema, hipertensión y otros hallazgos de sobrecarga de fluidos, independientemente de la causa de la ERC.

El examen físico en la ERC debe centrarse en el crecimiento y desarrollo general, con especial atención y/o evaluación de la presión sanguínea, así como de la piel (palidez) y las extremidades (edema; anormalidades óseas del raquitismo que se observan en la osteodistrofia renal no tratada).

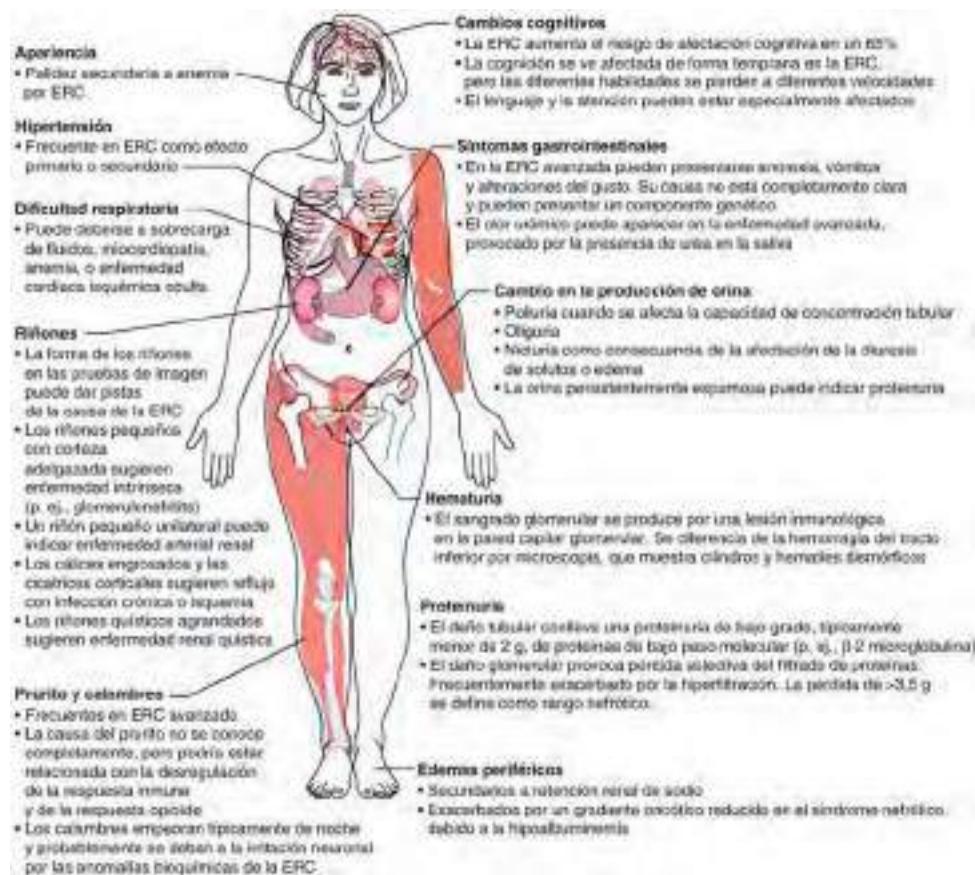
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Las pruebas complementarias muestran elevaciones de los niveles de nitrógeno ureico en sangre y de creatinina sérica, así como también hiperpotasemia, hiponatremia (secundaria a la pérdida de sal renal y a la sobrecarga de volumen), hipernatremia (pérdida de agua libre), acidosis, hipocalcemia, hiperfosfatemia y elevación del ácido úrico. Los pacientes que presentan una proteinuria importante también pueden sufrir hipoalbuminemia. En el hemograma completo se puede observar por lo general anemia normocítica normocrómica. Se observa dislipemia frecuentemente. En el análisis de orina de los niños con glomerulonefritis se encuentra hematuria y proteinuria, mientras que en los niños con alteraciones congénitas como la displasia renal, el análisis de orina suele mostrar densidad baja y mínimas anomalías.

La función renal puede medirse o estimarse mediante el FG. El aclaramiento de inulina es el método de referencia para medir el FG, pero ya

Tabla 550.10 Fisiopatología de la enfermedad renal crónica	
MANIFESTACIÓN	MECANISMOS
Acumulación de productos de desechos nitrogenados	Disminución de la filtración glomerular
Acidosis	Disminución de la síntesis de amoníaco Disminución de la reabsorción de bicarbonato Disminución de la excreción de ácidos
Pérdida de sodio	Diuresis de solutos Lesión tubular
Alteración en el mecanismo de concentración de la orina	Diuresis de solutos Lesión tubular
Hiperpotasemia	Disminución de la filtración glomerular Acidosis metabólica Ingesta excesiva de potasio Hipoaldosteronismo hiporeninémico
Osteodistrofia renal	Disminución de la producción renal de 1,25-dihidroxcolecalciferol (1,25OH ₂ D) Hiperfosfatemia Hipocalcemia Hiperparatiroidismo secundario
Retraso del crecimiento	Ingesta calórica inadecuada Osteodistrofia renal Acidosis metabólica Anemia Resistencia a la hormona del crecimiento
Anemia	Disminución de la producción de eritropoyetina Déficit de hierro, de folato y/o de vitamina B ₁₂ Disminución de la vida media eritrocitaria
Tendencia hemorrágica	Función plaquetaria defectuosa
Infección	Función granulocitaria defectuosa Alteración de las funciones inmunológicas celulares Catéteres de diálisis permanentes
Disminución del rendimiento académico, regulación de la atención o funcionamiento ejecutivo	Hipertensión Peso bajo al nacer
Síntomas gastrointestinales (intolerancia a los alimentos, dolor abdominal)	Reflujo gastroesofágico Disminución de la motilidad gastrointestinal
Hipertensión	Sobrecarga de volumen Producción excesiva de renina
Hiperlipidemia	Disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa plasmática Colesterol HDL anómalo
Miocardiopatía	Hipertensión Anemia Sobrecarga de fluidos
Intolerancia a la glucosa	Resistencia tisular a la insulina

no suele estar disponible. Otros métodos para medir el FG en la práctica clínica son la utilización de iohexol o varios radioisótopos (^{99m}Tc-DTPA, ⁵¹Cr-EDTA, o ¹²⁵Iotalamato). Sin embargo, la estimación del FG mediante marcadores endógenos (p. ej., creatinina y/o cistatina C) es el método más utilizado para evaluar la gravedad de la enfermedad renal. Se ha



validado una nueva ecuación basada en la creatinina para estimar el FG ($\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$) = $0,43 \times \text{altura} (\text{cm})/\text{creatinina sérica} (\text{mg}/\text{dl})$, en una población pediátrica con ERC de niños de entre 1 y 16 años cuyo FG era de entre 15 y 90 $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la ERC es de soporte, con el objetivo de buscar y tratar las diferentes complicaciones metabólicas de la ERC con la esperanza de mejorar la calidad de vida y retrasar potencialmente la progresión de la disfunción renal. Los niños con ERC deberían ser tratados en hospitales pediátricos capaces de proporcionar una atención multidisciplinaria que incluya servicios médicos, de enfermería, sociales, dietéticos y psicológicos.

El tratamiento de la ERC requiere una monitorización cuidadosa de las analíticas sanguíneas, de los análisis de orina (incluyendo la medición cuantitativa de la proteinuria, ya sea utilizando el cociente en orina de proteína:creatinina o la recogida de orina de 24 horas) y de la sintomatología clínica general. Se recomienda la monitorización ambulatoria de la tensión arterial (MATA) durante 24 horas. Esta es el patrón de referencia para la evaluación de la presión arterial, en pacientes con enfermedad renal, para diagnosticar y tratar la hipertensión, especialmente la hipertensión enmascarada. La hipertensión enmascarada (definida como una presión normal en el centro de salud, pero anormal en la MATA) se observa en hasta el 35% de los pacientes pediátricos con ERC predialisis e implica un riesgo 4 veces mayor de presentar una hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI).

Nutrición

La National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) recomienda un tratamiento nutricional por parte de un dietista experimentado en pacientes renales pediátricos. Los pacientes deben recibir el 100% de las necesidades energéticas calculadas para la edad, con ajustes en función de la actividad física, el índice de masa corporal y la respuesta en el ritmo de ganancia o pérdida de peso. Cuando la nutrición oral suplementaria con aumento en la cantidad de calorías o del volumen de líquido es insuficiente, deberá considerarse la posibilidad de nutrición enteral por sonda (por sonda nasogástrica o de gastrostomía). Las calorías

deben equilibrarse entre hidratos de carbono, grasas insaturadas en los rangos fisiológicos (ingesta dietética de referencia [IDR]) y proteínas). No se sugiere la restricción de proteínas en la dieta para los niños con ERC debido a la importancia de los efectos adversos sobre el crecimiento y el desarrollo; de hecho, la recomendación para la ingesta de proteínas es del 100% (o más para los pacientes en diálisis) de la IDR para el peso ideal en niños. Los niños con ERC en estadio 2-5 deben recibir el 100% de la IDR de vitaminas y oligoelementos; en los pacientes en diálisis, a veces se necesitan suplementos de vitaminas hidrosolubles.

Trastorno mineral y óseo de la ERC (TMO-ERC)

La enfermedad renal crónica se caracteriza por trastornos sistémicos en el metabolismo del calcio, el fósforo, la PTH y la vitamina D, que pueden conducir no solo a trastornos óseos (*osteodistrofia renal*), sino también a *calcificación vascular y de los tejidos blandos* (fig. 550.3). Los esfuerzos se han centrado en el papel del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) y su cofactor, Klotho, en la TMO-ERC. Un FGF23 elevado da lugar a un aumento de la excreción de fosfato en la orina y a la supresión de la actividad de la 1- α -hidroxilasa, lo que conduce a una reducción de los valores de 1,25-dihidroxcolecalciferol (1,25OH₂D) y a un aumento de la secreción de PTH. El FGF23 elevado es el primer signo de alteración de la función osteocítica en la ERC pediátrica y adulta, se observa ya en el estadio 2 de la ERC (FG = $60-90 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$) y se produce a pesar de los niveles normales de calcio, fósforo, PTH y 1,25OH₂D. Con una pérdida continua de la función renal, una mayor elevación del FGF23 provoca el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario (1,25OH₂D bajo, con hipocalcemia, hiperfosfatemia y valores elevados de PTH).

La osteodistrofia renal se caracteriza por anomalías en el recambio óseo (alto), la mineralización y el volumen óseo. La enfermedad de alto recambio óseo, o *osteitis fibrosa quística*, es la afección más común que se observa en la ERC pediátrica avanzada, con hallazgos característicos de laboratorio (hipocalcemia, hiperfosfatemia y valores elevados de fosfatasa alcalina y PTH) y hallazgos radiográficos (resorción ósea subperióstica y ensanchamiento metafisario). Las manifestaciones clínicas pueden incluir dolor óseo, fracturas con traumatismos menores y diversas anomalías óseas

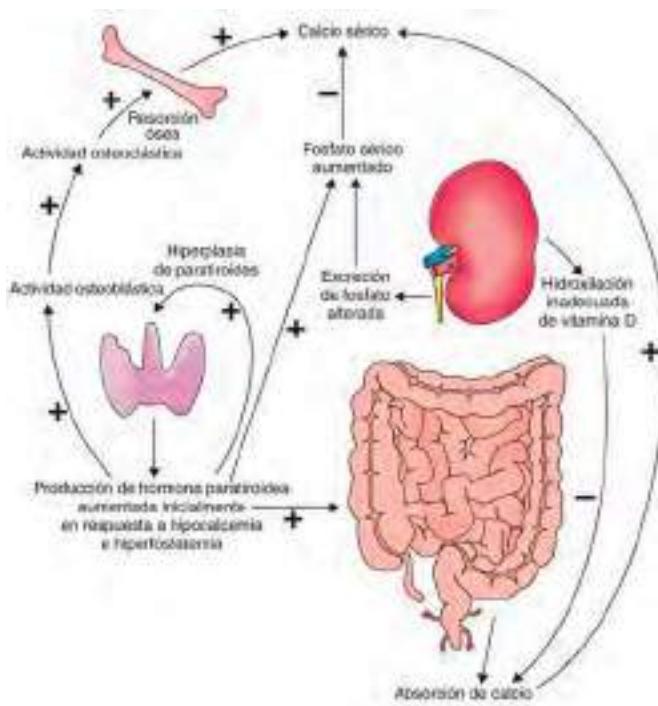


Fig. 550.3 Fisiopatología de la enfermedad mineral ósea de la ERC. (De Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P: Chronic kidney disease. Lancet 389:1238-1252, 2017, Fig. 4.)

(cambios raquíicos, deformidades en varo y valgo de los huesos largos y deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral o DECF). En contraste, la enfermedad ósea de bajo recambio (*osteodistrofia renal adinámica*) está asociada con la supresión excesiva de PTH, la hipercalcemia y la baja actividad de la fosfatasa alcalina; se ve más frecuentemente en los pacientes pediátricos en diálisis que reciben tratamiento para el hipertiroidismo secundario. La mineralización ósea defectuosa se produce en estados de alto recambio óseo (lesión mixta) o de bajo recambio óseo normal (osteomalacia). En términos de volumen óseo, la mayoría de los pacientes pediátricos con ERC tienen un volumen óseo de normal a alto en la histomorfometría ósea, a menos que hayan estado expuestos a un uso prolongado de corticoides.

La *calcificación vascular* en el TMO-ERC típicamente se produce dentro de la lámina media vascular, a diferencia de las placas ateroscleróticas que se forman dentro de la íntima vascular en pacientes sin enfermedad renal pero con los tradicionales factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes/obesidad, tabaquismo y dislipemia). La calcificación vascular en la ERC se ha asociado con hipercalcemia, hiperfosfatemia y un producto de calcio y fósforo elevado ($\text{Ca} \times \text{PO}_4$); sin embargo, los estudios en pacientes adultos y pediátricos con ERC de leve a moderada han observado hallazgos de calcificación vascular a pesar de presentar valores séricos normales de calcio y fósforo. La causa de la calcificación vascular en la ERC no se comprende completamente y se está estudiando de forma activa; la etiología fisiopatológica propuesta implica la transición de las células del músculo liso vascular a células similares a los osteoblastos en respuesta a uno o varios desencadenantes que actualmente se desconocen.

El tratamiento para TMO-ERC está guiado por la evaluación del calcio, fósforo, 25OH vitamina D y PTH. Las metas del tratamiento son la normalización del metabolismo mineral con el objetivo de mejorar el crecimiento, reducir las deformidades y la fragilidad ósea y reducir la calcificación vascular y de otros tejidos blandos. Esto se consigue generalmente mediante la reducción de la ingesta de fósforo, la normalización de los niveles de 25OH vitamina D y el uso de esteroles de vitamina D activa.

Los pacientes con ERC de cualquier edad deberían seguir una dieta baja en fósforo con el objetivo de mantener valores séricos de fósforo apropiados para la edad. En los lactantes se deberían emplear fórmulas bajas en fósforo (Similac PM 60/40). Se emplean quelantes del fósforo (administrados junto con las comidas) para incrementar su excreción fecal, y en la actualidad se recomienda comenzar desde el inicio de la hiperfosfatemia. Los **quelantes del fósforo** deben ajustarse para mantener los niveles séricos normales de calcio y fósforo, y para asegurar que no se exceda la ingesta

diaria recomendada total de calcio. Los quelantes del fósforo pueden estar basados en calcio (carbonato de calcio, acetato de calcio) o no (sevelamer y citrato férrico). Los fijadores de fósforo en cuya composición participe el aluminio deberían evitarse ya que el aluminio puede presentar absorción gastrointestinal y dar lugar a intoxicación por aluminio.

La corrección del déficit de 25OH vitamina D puede retrasar la aparición de hipertiroidismo secundario en pacientes con ERC antes de la diálisis, y mejora la mineralización ósea. La 25OH vitamina D proporciona un sustrato para la formación de 1,25(OH)₂D, y se ha demostrado que suprime directamente la producción de PTH a nivel de la glándula paratiroides. Las guías de tratamiento de la ERC pediátrica en Estados Unidos consideran adecuados los niveles séricos de 25OH vitamina D $\geq 30 \text{ ng/ml}$; típicamente se recomienda el **ergocalciferol** o el **colecalciferol** para tratar el déficit de 25OH vitamina D.

Los **esteroles de vitamina D** activa se han indicado tradicionalmente cuando: 1) los niveles de 1,25(OH)₂D caen por debajo del intervalo establecido para su estadio concreto de ERC, 2) los niveles de PTH aumentan por encima del intervalo establecido para su estadio de ERC (tras corregir el déficit de 25OH vitamina D), o 3) en pacientes con niveles de elevados de PTH e hipercalcemia. Los esteroles de vitamina D aumentan la absorción de calcio y fósforo en el tracto gastrointestinal y son eficaces para reducir los valores de PTH. El calcitriol es el estero de vitamina D activa más conocido y estudiado; los agentes más nuevos como el paracalcitol y el doxercalciferol logran una menor reabsorción intestinal de calcio y fósforo y se utilizan en pacientes con predisposición a presentar hipercalcemia. Se debate el objetivo ideal de la PTH para iniciar y monitorizar el tratamiento con esterol vitamina D activa, especialmente en la población con ERC antes de la diálisis.

Tratamiento hidroelectrolítico

Los lactantes y los niños con displasia renal pueden presentar poliuria junto con una pérdida importante de sodio en la orina y pérdidas de agua libre. En estos niños resulta de utilidad el aporte de dietas hipocalóricas en cantidades grandes junto con suplementos de sodio. En los niños que presentan una presión arterial elevada o edema, se debe restringir el aporte de sodio y se debe instaurar un tratamiento diurético. La restricción de fluidos es necesaria en casos graves de síndrome nefrótico o cuando la función renal se deteriora hasta el punto de precisar diálisis.

Se puede observar hiperpotasemia con un deterioro grave de la función renal en pacientes con insuficiencia renal moderada, debido a un aporte excesivo de potasio en la dieta, a la presencia de acidosis grave o de hiperaldosteronismo hiporeninémico (relacionado con la destrucción del aparato yuxtaglomerular secretor de renina). El tratamiento de la hiperpotasemia consiste en la restricción de la ingesta de potasio, en la administración de agentes alcalinizantes por vía oral y/o el tratamiento con resinas de intercambio sodio-potasio. El zirconio de sodio y el patiromer son agentes orales adicionales que se usan para tratar la hiperpotasemia en adultos.

La acidosis metabólica se desarrolla debido a la disminución en la excreción neta de ácido por parte de los riñones malfuncionantes. Para mantener el nivel de bicarbonato sérico superior o igual a 22 mEq/l se puede emplear **Bicitra** (1 mEq de citrato sódico/ml) o **comprimidos de bicarbonato sódico** (650 mg = 8 mEq de base).

Crecimiento lineal

La baja estatura es una de las secuelas duraderas de la ERC en la infancia. La ERC produce un estado de resistencia aparente a la hormona de crecimiento (GH), con una elevación de los niveles de GH, una disminución del factor de crecimiento similar a la insulina I y alteraciones en las proteínas fijadoras del factor de crecimiento similar a la insulina.

Los niños con ERC que se sitúan -2 DE por debajo de su altura ideal a pesar de un correcto tratamiento (una adecuada ingesta calórica, un tratamiento efectivo contra la osteodistrofia renal, la anemia y la acidosis metabólica) se pueden beneficiar de un tratamiento con **hormona de crecimiento humano recombinante** (rHuGH). La rHuGH se administra diariamente mediante inyección subcutánea y se mantiene hasta que el paciente alcance el percentil 50 de altura, logre una altura normal para adultos o reciba el trasplante renal. El tratamiento prolongado con rHuGH mejora de manera significativa la altura final en la edad adulta e induce un ritmo de crecimiento mantenido; en algunos pacientes se logra una altura normal en la edad adulta.

Anemia

La anemia presente en los pacientes con ERC se debe sobre todo a una inadecuada producción de eritropoyetina por parte de los riñones dañados y por lo general se manifiesta cuando la función renal cae por debajo de 40 ml/min/1,73 m². Otros factores que contribuyen a la anemia en la ERC son los

déficits del hierro, de ácido fólico y/o de vitamina B₁₂, y una vida disminuida de los eritrocitos como consecuencia de la uremia.

La anemia en pacientes pediátricos con ERC se define como la disminución de la hemoglobina a <5% para la edad y el sexo; alternativamente, la anemia puede definirse como la caída de la hemoglobina a <11 g/dl (0,5-5 años), <11,5 g/dl (5-12), <12 g/dl (mujeres >12 años, hombres 12-15 años), y <13 g/dl (hombres >15 años). Una vez que se diagnostica la anemia, está recomendado descartar los déficits de otras vitaminas (p. ej., vitamina B₁₂, folato). La **suplementación con hierro** (oral o intravenosa) está recomendada en pacientes que presenten una saturación de la transferrina (STF) ≤20% y una ferritina ≤100 ng/ml.

El tratamiento con **agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE)** ha disminuido la necesidad de transfundir a los pacientes con ERC, especialmente en aquellos en hemodiálisis. La eritropoyetina y la darbepoetina alfa son AEE prescritos de forma frecuente. Todos los pacientes que siguen tratamiento con AEE deberían recibir suplementos de hierro por vía oral o intravenosa. En los pacientes con resistencia a la AEE se deben descartar un déficit de hierro, la pérdida oculta de sangre, la infección o inflamación crónica, el déficit de folato o de vitamina B₁₂ o la fibrosis de la médula ósea debida a hiperparatiroidismo secundario.

Hipertensión y proteinuria

La hipertensión en los niños con ERC puede ser secundaria a la sobrecarga de volumen y/o a la producción excesiva de renina relacionada con la enfermedad glomerular. Tanto la hipertensión como la proteinuria se han asociado de manera independiente con una progresión más rápida de la ERC en varios estudios de observación de la ERC pediátrica. El ensayo ESCAPE demostró que un control más agresivo de la presión arterial retrasa la progresión de la ERC. En este estudio, los participantes con una presión arterial media (PAM) en 24 horas inferior al percentil 50 para la edad y el sexo por MATA tuvieron una reducción del 35% del riesgo de alcanzar el resultado combinado (duplicación de la creatinina sérica, FGe <10 ml/min/1,73 m² o necesidad de diálisis o trasplante renal) en comparación con los asignados al azar a un objetivo de presión arterial convencional (PAM de 50-95% por MATA); este efecto fue más notable en aquellos con proteinuria significativa.

El tratamiento de la hipertensión comprende intervenciones dietéticas y, a menudo, agentes farmacológicos. La **restricción de sodio en la dieta** (<2 g de sodio/24 horas) y las modificaciones en el estilo de vida que promueven que se alcance un peso saludable son aspectos importantes para lograr un buen control de la presión arterial. Las guías de tratamiento recomiendan iniciar el tratamiento farmacológico antihipertensivo cuando las presiones sanguíneas sistólicas o diastólicas son superiores al 90% para la edad, el sexo y la altura. Una vez que se inicia el tratamiento, se recomienda ajustar la medicación para lograr una presión arterial sistólica y diastólica <50% para la edad, el sexo y la altura, especialmente para aquellos pacientes con proteinuria. Los **inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)** (p. ej., enalapril, lisinopril) y los **antagonistas de la angiotensina II (ARA-II)** (p. ej., losartán) son los fármacos antihipertensivos de elección en los niños con ERC, independientemente del nivel de proteinuria, debido a su capacidad potencial para entorpecer la ERC y su superioridad en el control de la presión arterial, como se ha señalado en varios estudios de observación e investigación. Se debe monitorizar estrechamente la función renal y el balance electrolítico mientras se utilicen IECA o ARA-II, en concreto en pacientes con ERC avanzada. Las **tiazidas** (hidroclorotiazida, clorotiazida) o los **diuréticos del asa** (furosemida) pueden ser útiles para controlar la hipertensión relacionada con la retención de sal y de líquidos. Las tiazidas se vuelven ineficaces cuando el FG estimado de un paciente cae por debajo de 30 ml/min/1,73 m². En los niños con ERC e hipertensión que no se controla con la restricción de sodio en la dieta, diuréticos o inhibidores de la ECA pueden resultar de utilidad los antagonistas de los canales de calcio (amlodipino), los betabloqueantes (propranolol, atenolol) y los fármacos con acción central (clonidina).

Inmunizaciones

Los niños con ERC deben recibir todas las vacunas recogidas en el calendario de vacunaciones que se emplea en el niño sano con una excepción: se debe evitar la administración de vacunas de virus vivos (como el sarampión, la parotiditis, la rubéola, la varicela) en los niños que se encuentren en tratamiento con fármacos inmunosupresores (p. ej., receptores de un trasplante de riñón y algunos pacientes con glomerulonefritis). Es esencial la administración de las vacunas de virus vivos antes del trasplante renal. Todos los pacientes con ERC deberían vacunarse contra el virus de la gripe una vez al año. Los datos clínicos indican que, en los niños con ERC, la respuesta a las inmunizaciones puede no ser la adecuada.

Modificaciones de las dosis terapéuticas

En los pacientes con ERC se debe ajustar la dosis de los fármacos que se excretan por vía renal, con el fin de incrementar su eficacia y de disminuir el riesgo de toxicidad. Las diferentes posibilidades para modificar la dosificación incluyen el alargamiento del intervalo entre las dosis y/o la disminución de la cantidad absoluta de fármaco empleado.

Progresión de la enfermedad

El tiempo de progresión de la ERC desde la lesión renal mínima hasta el inicio de la ERT es variable. La pérdida media de FG en los niños incluidos en el estudio Chronic Kidney Disease in Children (CKD) fue de 1,5 ml/min/1,73 m²/año (etiología de ERC no glomerular) frente a 4,3 ml/min/1,73 m²/año (etiología de ERC glomerular). Los factores de riesgo no modificables asociados con una progresión más rápida de la ERC incluyen la edad avanzada, la etiología glomerular de la enfermedad renal, la gravedad de la ERC y el inicio de la pubertad. En cuanto a los factores de riesgo potencialmente modificables (además de una presión arterial elevada), la proteinuria de rango nefrótico persistente, la anemia y la dislipidemia, así como la ausencia de uso de IECA/ARAII, fueron predictores importantes de la progresión de la ERC.

Además de abordar y tratar los factores de riesgo como se ha indicado anteriormente, el tratamiento precoz de las complicaciones infecciosas y de los episodios de deshidratación puede reducir al mínimo la pérdida adicional del parénquima renal. Otras recomendaciones potencialmente beneficiosas incluyen evitar el tabaco, prevenir la obesidad y evitar los posibles medicamentos nefrotóxicos (como los antiinflamatorios no esteroideos, varias drogas callejeras ilegales y medicamentos o suplementos herbales y/u homeopáticos).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

550.3 Enfermedad renal terminal

Donna J. Claes y Stuart L. Goldstein

La enfermedad renal terminal (ERT) representa el estado final en la progresión de la disfunción renal, hasta el punto en que la homeostasis y la supervivencia no se pueden mantener a pesar de la ayuda del tratamiento médico máximo. En este punto se hace necesario el tratamiento de sustitución renal (diálisis o trasplante renal). La meta final del tratamiento de los niños con ERT es el trasplante renal (v. cap. 551), ya que proporciona un estilo de vida lo más normal posible y mejora las tasas de morbilidad y mortalidad.

Un 75% de los niños con ERT en Estados Unidos requiere de diálisis antes de que sea posible el trasplante renal. Se recomienda empezar con los planes para el tratamiento de sustitución renal (TSR) cuando el niño alcanza el estadio 4 de la ERC (FG <30 ml/min/1,73 m²). Las indicaciones para iniciar la diálisis de mantenimiento son: sobrecarga de fluidos resistente a diuréticos, restricciones graves de fluidos que inhiben la capacidad de proporcionar una nutrición adecuada suficiente para el crecimiento lineal, anomalías electrolíticas no controladas (hiperpotasemia, hiperfosfatemia, acidosis metabólica) y hallazgos subjetivos de uremia (fatiga, debilidad, náuseas, vómitos, anorexia y patrones de sueño deficientes), especialmente si estos síntomas están afectando negativamente al rendimiento académico. Se debe considerar el inicio de la diálisis a medida que el FG se approxima a 10-15 ml/min/1,73 m². La mayoría de los nefrólogos tratan de iniciar la diálisis lo suficientemente temprano como para prevenir el desarrollo de anomalías graves de fluidos y electrolitos, desnutrición y síntomas urémicos.

La selección del tipo de diálisis debe ser individualizada y adecuarse a las necesidades de cada niño.

En Estados Unidos, la diálisis peritoneal sigue siendo la modalidad de diálisis más utilizada (~55%) en comparación con la hemodiálisis (~44%); sin embargo, existe una tendencia temporal hacia un mayor uso de la hemodiálisis como tratamiento de mantenimiento inicial. La edad es un factor determinante a la hora de elegir el tipo de diálisis: el 85% de los lactantes y niños desde el nacimiento hasta los 5 años inician el tratamiento de mantenimiento con diálisis peritoneal, mientras que el 50% de los niños ≥13 años inician el tratamiento de mantenimiento con hemodiálisis.

La **diálisis peritoneal** emplea el peritoneo del paciente para transportar fluidos y solutos. El exceso de agua corporal se elimina mediante un gradiente osmótico creado por la elevada concentración de dextrosa en el líquido de diálisis. Los productos de desecho se eliminan mediante difusión desde los capilares peritoneales hacia el líquido de diálisis. El acceso a la cavidad peritoneal se logra a través de la inserción quirúrgica de un catéter

tunelizado. Se puede elegir entre la diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) o se pueden emplear máquinas de reciclaje, lo que permite que los intercambios de líquido peritoneal se efectúen de manera automática durante la noche con ayuda de la máquina de reciclaje. Esta última es la modalidad de DP elegida en países sin restricciones de costes, pues de esta forma las actividades cotidianas no se ven interrumpidas por la diálisis (incluyendo una disminución de la interrupción escolar), se disminuye el número de conexiones y desconexiones de los catéteres de diálisis (lo que reduce el riesgo de peritonitis), presenta a menudo restricciones menos estrictas en cuanto a líquidos y dieta, y se reduce el tiempo empleado por los pacientes y sus padres para efectuar la diálisis, lo que disminuye la fatiga y el agotamiento. La diálisis peritoneal no es tan efectiva como la hemodiálisis, por lo que se realiza al menos 6 veces por semana. Las contraindicaciones para el uso de la diálisis peritoneal incluyen anomalías anatómicas (p. ej., adherencias quirúrgicas importantes, onfalocele, gastritis o exfoliación de la vejiga), lesión peritoneal (incluida la lesión secundaria a infecciones peritoneales graves anteriores) o la falta de un cuidador adecuado que pueda realizar de forma fiable la diálisis peritoneal en el hogar.

La **hemodiálisis**, a diferencia de la diálisis peritoneal, se suele efectuar en un centro hospitalario; aunque son infrecuentes, están disponibles programas de hemodiálisis pediátrica en el hogar o programas de hemodiálisis intensiva. El acceso a la circulación del niño se logra a través de una fistula arteriovenosa (FAV) creada quirúrgicamente, un injerto arteriovenoso (IAV) o catéter tunelizado de doble luz. La vena yugular interna es el sitio preferido para el catéter; los catéteres permanentes en la subclavia pueden provocar una estenosis en la subclavia que limite la capacidad de utilizar una futura FAV o IAV en el brazo ipsilateral. Cada tratamiento de hemodiálisis se prescribe para proporcionar la eliminación apropiada de solutos y de fluidos. Históricamente, la hemodiálisis se ha realizado 3 veces por semana; sin embargo, en Estados Unidos se observan tratamientos de diálisis más frecuentes (hasta 4-5 veces por semana). Los programas intensivos de hemodiálisis (como la hemodiálisis diaria breve, la hemodiálisis nocturna intermitente y la hemodiálisis nocturna diaria) han demostrado un mejor control de la presión sanguínea, la sobrecarga de fluidos, el fósforo, la anemia y un mejor crecimiento. Muchos centros de diálisis pediátrica trabajan con escuelas o tienen maestros en los hospitales que pueden ayudar a los pacientes de hemodiálisis a mantenerse al día académicamente. Entre las contraindicaciones para la hemodiálisis se incluye el acceso vascular inadecuado.

Las infecciones asociadas a la diálisis (peritonitis, infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con la hemodiálisis) son las principales causas de hospitalización y la segunda causa de muerte en los pacientes de diálisis pediátrica.

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

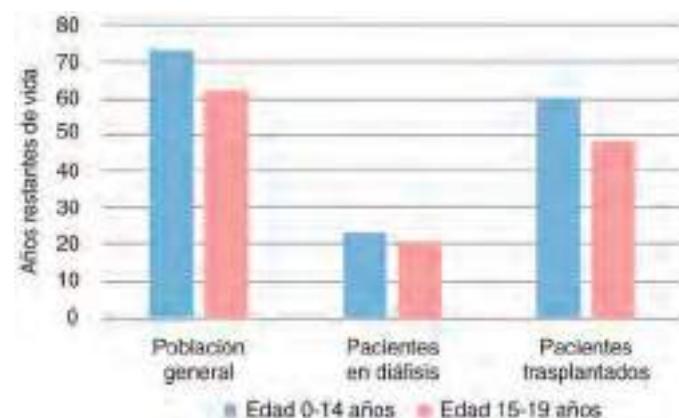


Fig. 551.1 Años de vida restantes esperados según la modalidad de tratamiento de la enfermedad renal en etapa terminal. (Adaptada del United States Renal Data System. 2016 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2016.)

Tabla 551.1 Tasas de incidencia de ERT en Estados Unidos

INTERVALO DE EDAD (AÑOS)	TASAS* DE INCIDENCIA POR MILLÓN DE HABITANTES
0-4	10,7
5-9	6,6
10-13	11,4
14-17	15,8
18-21	29

ERT, enfermedad renal terminal.

*Tasas ajustadas por sexo, edad, raza y etnia.

United States Renal Data System. 2016 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2016.

dislipidemia). Los proveedores también deben ser conscientes de los riesgos de malignidad y secuelas de la enfermedad renal crónica (ERC).

INCIDENCIA Y ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL TERMINAL

La incidencia anual de la ERT en niños en Estados Unidos varía según el grupo de edad ([tabla 551.1](#)), con una tasa de incidencia ajustada de 14,54 por millón de habitantes para edades entre 0 y 21 años. La etiología de la ERT en niños también varía según la edad ([tabla 551.2](#) y [fig. 551.2](#)). Las **anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario** representan más del 40% en los niños menores de 6 años que esperan un trasplante de riñón, mientras que la **glomerulonefritis** y la **glomerulosclerosis segmentaria y focal (GESF)** representan más de un 30% de estos niños mayores de 12 años. En 2016 se realizaron 747 trasplantes de riñón en niños de menos de 18 años en Estados Unidos, 137 en niños de menos de 5 años, 124 en niños de 5 a 9 años, 173 en niños de 10 a 13 años y 313 en niños de 14 a 17 años. Ese mismo año, de los 5.739 niños con ERT en Estados Unidos, 4.375 (76%) tuvieron un trasplante renal exitoso.

INDICACIONES PARA TRASPLANTE RENAL

El trasplante renal se considera generalmente para cualquier niño cuando esté indicada la terapia de sustitución renal. Existen contraindicaciones absolutas para el trasplante renal pediátrico, pero las contraindicaciones relativas surgen cuando los riesgos combinados del procedimiento de trasplante en sí y la inmunosupresión de por vida superan los beneficios de una mejor salud, longevidad y/o calidad de vida. Tales contraindicaciones relativas incluyen malignidad preexistente, inmunodeficiencia primaria o secundaria, infección crónica grave, incapacidad de recibir el cuidado postrasplante apropiado o

Capítulo 551

Trasplante renal

David K. Hooper y Charles D. Varnell, Jr.

La mejor opción terapéutica en un niño con **enfermedad renal terminal (ERT)** es el trasplante renal (TR). La expectativa de vida en niños que recibieron un trasplante renal ha aumentado constantemente y es sustancialmente mejor que para los que permanecen en diálisis ([fig. 551.1](#)). Los niños y adolescentes con ERT tienen necesidades especiales que difieren de las de los adultos, como alcanzar un crecimiento y un desarrollo cognitivo normales. Un trasplante exitoso lleva a un crecimiento lineal acelerado, permite la asistencia periódica de los niños al colegio y a menudo suprime la necesidad de restricciones dietéticas. Los avances en las técnicas quirúrgicas y la disminución de las complicaciones tempranas de trombosis han logrado mejorar el pronóstico a largo plazo en los niños pequeños que reciben un trasplante respecto al resto de los grupos de edad. Después del trasplante renal, las complicaciones más comunes incluyen el rechazo agudo o crónico del aloinjerto, un mayor riesgo de infecciones con organismos adquiridos en la comunidad y oportunistas, y enfermedades cardiovasculares (hipertensión, obesidad,

Tabla 551.2 Causas frecuentes de ERT en pacientes pediátricos receptores de trasplantes (n = 11.186)

CAUSAS	% DE RECEPTORES
Aplasia, hipoplasia, displasia	15,8
Uropatía obstructiva	15,3
Glomerulosclerosis segmentaria y focal	11,7
Nefropatía por reflujo	5,1
Glomerulonefritis crónica	3,1
Enfermedad poliquística	3,0
Nefropatía quística medular	2,7
Síndrome nefrótico congénito	2,6
Síndrome hemolítico-urémico	2,6
Síndrome del abdomen en ciruela pasa (prune belly)	2,5
Nefritis familiar	2,2
Cistinosis	2,0
Glomerulonefritis idiopática en semilunas	1,7
GNMP tipo I	1,7
Nefritis intersticial/pielonefritis	1,7
Nefritis por LES	1,5
Infarto renal	1,3

ERT, enfermedad renal terminal; GNMP, glomerulonefritis membranoproliferativa; LES, Lupus eritematoso sistémico.

Datos del North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies 2014 Annual Report, <https://web.emmes.com/study/ped/>.

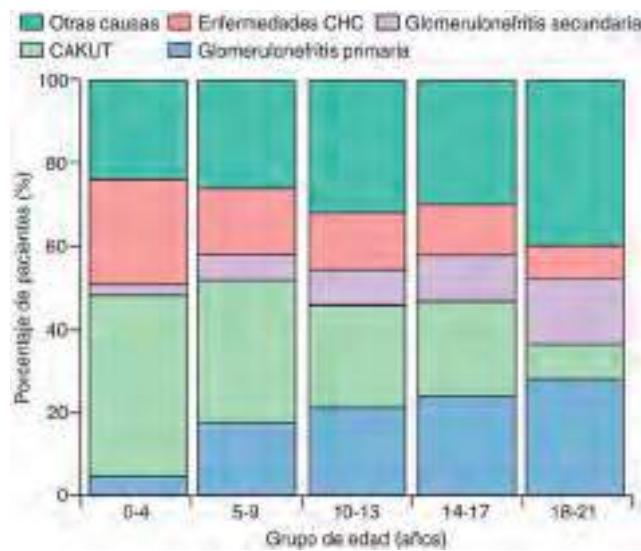


Fig. 551.2 Distribución de la causa primaria de la enfermedad renal terminal, por edad, en pacientes pediátricos en diálisis reportados alUSRDS en 2010-2014. Los datos aquí reportados han sido suministrados por elUSRDS (United States Renal Data System 2016 annual data report. Chapter 8: ESRD among children, adolescents, and young adults. https://www.usrds.org/2016/view/v2_08.aspx, 2016). La interpretación y la presentación de estos datos son responsabilidad del autor o autores y de ninguna manera deben considerarse como una política o interpretación oficial del gobierno de Estados Unidos. CAKUT, anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario; CHC, quístico, hereditario y congénito; USRDS, Sistema de Datos Renales de EE.UU. (De Rees L, Schaefer F, Schmitt CP, et al: Chronic dialysis in children and adolescents: challenges and outcomes, Lancet Child Adolescence Health 1:68-77, 2017, Fig. 1.)

disfunción neurológica grave en la cual la mejoría en la calidad de vida y/o longevidad sea improbable. En cada escenario, el equipo multidisciplinario debe sopesar los riesgos y los beneficios del trasplante y, al mismo tiempo, tener en cuenta los valores de los pacientes y los cuidadores. Por ejemplo, los pacientes en los que el cáncer ha remitido un mínimo de 1-2 años pueden ser considerados individualmente para trasplante renal. También son candidatos los pacientes que padecen enfermedades autoinmunes (p. ej., lupus eritematoso sistémico) con ERT después de un periodo de reposo inmunológico de la enfermedad primaria.

En los niños puede ser necesaria la diálisis previa al trasplante que permita optimizar las condiciones metabólicas y nutricionales, permita la inactividad de un trastorno autoinmune subyacente, alcanzar una talla adecuada, o mantener al paciente estable a la espera de un donante apropiado. Aunque el trasplante con éxito de un riñón de tamaño adulto ha ocurrido en niños menores de 10 kg y menores de 6 meses de edad, los receptores normalmente deben pesar al menos 8-10 kg para reducir el riesgo de trombosis vascular y adaptar un riñón de tamaño adulto. En estas circunstancias pueden requerir un periodo de mantenimiento con diálisis hasta que el niño alcance los 12-18 meses.

El **trasplante renal anticipado** (trasplante sin diálisis previa) representa el 25% de todos los trasplantes renales en la infancia. Es el enfoque preferido cuando es posible debido a una pequeña pero progresiva disminución de la supervivencia del paciente y del aliojerto, por cada año en diálisis previo al trasplante. El trasplante renal preventivo puede y debe, por tanto, considerarse en cualquier niño con insuficiencia renal crónica en estadio IV o V que probablemente requiera diálisis dentro de los 6-12 meses y/o tenga evidencia de los efectos adversos de la insuficiencia renal crónica en su salud o en su desarrollo neurocognitivo. Esto requiere una referencia temprana a un centro de trasplante para la evaluación del candidato y de los posibles donantes. El equipo de trasplante debe trabajar con el receptor y los cuidadores para determinar el momento óptimo para el trasplante, considerando los riesgos y beneficios planteados al receptor.

CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES Y LOS RECEPTORES DE RIÑÓN

El 27-50% de los trasplantes renales en la infancia son de **donantes vivos**, dependiendo del grupo de edad y el año. Las cifras más altas de trasplante se dan en niños de 5-13 años, con 18 trasplantes de donante vivo y 31 trasplantes de **donante fallecido** por 100 pacientes-año en diálisis. La Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) da preferencia a los niños que esperan un trasplante renal de donante fallecido. Desde 2005 hasta 2014, los niños en lista de espera antes de cumplir los 18 años tuvieron prioridad para los riñones de los jóvenes donantes fallecidos de entre 5 y 35 años. En 2014, se implementó una nueva política para asignar prioridad a los niños en base a la supervivencia de órganos estimada utilizando el **índice de perfil del donante de riñón (KDPI)**, que calcula la supervivencia proyectada de los aliojertos a partir de 12 características importantes del donante. Bajo el nuevo sistema, el 35% de los mejores riñones (KDPI <35%) se asigna preferentemente a los niños. Los factores adicionales que determinan la asignación incluyen el tiempo en diálisis o desde la inclusión en la lista (el que sea más largo), una falta de coincidencia de antígeno cero, anticuerpos reactivos calculados en el panel (cPRA), prioridad de donante vivo y una falta de coincidencia de 0 o 1 del antígeno leucocitario humano relacionado con el antígeno D (HLA-DR). Debido a estas políticas, el tiempo medio de espera de los niños (8-9 meses) es sustancialmente menor que el de los adultos (3,5-4 años).

EVALUACIÓN Y PREPARACIÓN PARA EL TRASPLANTE RENAL

Una evaluación completa del trasplante incluye un cirujano de trasplantes, un nefrólogo, un nutricionista, un asistente social, un psicólogo, un farmacéutico, un asesor financiero, el coordinador de enfermería pretrasplante y un anestesista. Un urólogo familiarizado con el trasplante también es esencial para los pacientes con anomalías del tracto urinario inferior. Las consideraciones importantes para la evaluación del trasplante incluyen considerar el diagnóstico primario y el riesgo de recurrencia; asegurar un tracto urinario inferior adecuado para el drenaje del riñón transplantado; diagnosticar y tratar infecciones; la presencia de enfermedad cardiovascular, anemia y otras secuelas de la enfermedad renal terminal (ERT), y preparar al paciente con vacunas antes de comenzar la inmunosupresión de por vida.

Es esencial comprender la enfermedad renal primaria antes del trasplante renal. Por ejemplo, una serie de *enfermedades renales primarias* pueden recidivar en un riñón transplantado, pero esto no contraindica el trasplante. La recidiva en el órgano transplantado es responsable de la pérdida del órgano

en casi el 7% de los trasplantes primarios y en el 10% de los retrasplantes. Se sabe que la **glomerulonefritis segmentaria y focal primaria** recurre en un 30-60% de los casos y disminuye sustancialmente la supervivencia del aloinjerto. Debido a que la **hiperoxaluria primaria** es causada por defectos enzimáticos en el hígado, a menos que el trasplante de riñón sea acompañado por un trasplante de hígado, el riñón transplantado sufrirá el mismo daño que los riñones nativos. La evidencia histológica de recidiva de la **glomerulonefritis mebranoproliferativa (GNMP) tipo I** varía mucho, desde un 20% hasta un 70%, y en ≤30% de los casos hay pérdida del órgano transplantado. La recidiva histológica de la **GNMP tipo II** sucede en casi todos los casos, con una pérdida del trasplante en ≤50% de los casos. La recidiva histológica con depósitos mesangiales de IgA es frecuente y se produce en casi la mitad de los pacientes con **nefropatía por IgA** y en alrededor del 30% de los pacientes con **púrpura de Henoch-Schönlein**, aun así no necesariamente puede conducir a un fallo prematuro del aloinjerto. La recidiva del **síndrome nefrótico congénito** tras el trasplante es infrecuente, pero los pacientes pueden desarrollar **anticuerpos antinefrina** y presentar un síndrome nefrótico. La **nefropatía membranosa** es excepcional en niños. La tasa de recidiva tras trasplante renal en los pacientes con un **tumor de Wilms** es de alrededor del 13%. Aunque el **Síndrome de Alport** no recidiva después del trasplante, aproximadamente el 3-4% de los pacientes con síndrome de Alport pueden desarrollar de novo **glomerulonefritis anti-membrana basal glomerular (anti-GBM)** que puede llevar a la pérdida del injerto.

En los pacientes con **síndrome de Denys-Drash** se debe realizar una nefrectomía bilateral previa al trasplante porque el riesgo de tumor de Wilms es alto. Otras *indicaciones de nefrectomía unilateral o bilateral* son: hipostenuria con poliuria, proteinuria significativa que conduce a la coagulopatía, infección renal recurrente e hipertensión grave resistente a tratamiento médico. La nefrectomía también está indicada en la **enfermedad renal poliquística** cuando los riñones nativos pueden llegar a ser tan grandes que causan intolerancia alimentaria en los bebés o impiden que haya espacio para un riñón transplantado. Finalmente, es importante realizar una nefrectomía bilateral nativa o una ligadura ureteral en pacientes con **GNSF primaria** para permitir la monitorización de la proteinuria y la identificación y el tratamiento temprano de la **GNSF recurrente**.

Los problemas urológicos, como el **reflujo vesicoureteral**, las **válvulas uretrales posteriores** y/o las vejigas urinarias anómalas, deben corregirse antes de la cirugía. Las malformaciones y las anomalías en el vaciamiento (vejiga neurógena, disinergeria vesical, válvulas uretrales posteriores remanentes y estenosis uretrales) deben identificarse y corregirse si es posible. Los niños con enfermedad urológica y displasia renal suelen precisar múltiples intervenciones para mejorar la anatomía y la función de la vía urinaria. Estas técnicas incluyen la reimplantación uretrera para corregir el reflujo vesicoureteral, el refuerzo o la reconstrucción de la vejiga, desviación urinaria (vesicostomía, ureterostomía, conducto ileal, apendicovesicostomía continente) y escisión de ureteroceles ectópicos. Se han logrado buenos resultados en vejigas con válvula uretral posterior al realizar una intervención en distintas etapas de resección inicial de la válvula y rehabilitación vesical mediante un proceso de evacuación doble reglamentada y/o un ciclo antes del trasplante.

Debe realizarse una evaluación nutricional global para asegurar que se alcanza un estado nutricional óptimo antes del trasplante. En muchos niños con ERT puede ser necesario dar suplementos nutricionales que aporten las proteínas y las calorías suficientes. Los lactantes y los niños pequeños en diálisis suelen requerir alimentación con sonda nasogástrica o gástrica para contrarrestar la disminución de la ingesta oral como consecuencia de las náuseas provocadas por la uremia.

Se debe evaluar la presencia de enfermedad ósea y optimizar la salud ósea previa al trasplante. El hiperparatiroidismo secundario mal controlado puede dar lugar a la pérdida de fosfato en orina, hipercalcemia, hipercalciuria y/o nefrolitiasis postrasplante. Un producto (calcio × fósforo) elevado antes del trasplante produce endurecimiento y calcificaciones vasculares, lo que aumenta el riesgo de cardiopatía e hipertensión de difícil control en el periodo perioperatorio y postrasplante.

En Estados Unidos, >25% de la mortalidad de los niños en diálisis se debe a enfermedad cardiovascular. La muerte de origen cardíaco es la causa principal de fallecimiento en los adultos jóvenes tras el trasplante en la infancia. Por tanto, es importante evaluar la función cardíaca, incluyendo ecocardiograma y electrocardiograma, antes de llevar a cabo un trasplante de riñón para garantizar que la función cardíaca del paciente es capaz de tolerar la sobrecarga de volumen que acompaña al trasplante. La presencia de hipertensión es frecuente en ERT y debe ser tratada antes del trasplante. Si el tratamiento médico no es suficiente, es necesario realizar una nefrectomía bilateral para controlar la respuesta hiperreninémica de los riñones insuficientes. Finalmente, los pacientes con historia de uropatía obstructiva y

oligohidramnios en el útero que sobreviven al trasplante renal pueden tener hipertensión pulmonar no diagnosticada o no reconocida, la cual debe ser evaluada antes del trasplante.

Antes del trasplante hay que tratar también la anemia. La mayoría de los pacientes reciben eritropoyetina, folatos y hierro para mantener los niveles de hemoglobina entre 11 y 13 g/dl. Las transfusiones de sangre deben evitarse si es posible debido a los problemas de sensibilización del paciente a antígenos HLA antes del trasplante. Si se necesita una transfusión de sangre, los pacientes deben recibir concentrado de hematíes leucorreducido.

Antes del trasplante es importante evaluar los estados de hipercoagulabilidad porque la trombosis venosa es una causa importante de fracaso del trasplante. Los factores de riesgo de trombosis del órgano transplantado son la técnica quirúrgica, la lesión por perfusión y reperfusión del órgano, edad joven del donante (<6 años), receptor joven (<5 años), tiempo de isquemia fría mayor de 24 horas, hipotensión arterial, antecedentes previos de diálisis peritoneal y/o hipoperfusión del riñón adulto transplantado en un niño pequeño. Especialmente en los receptores pequeños es necesario evaluar la trombosis de los vasos iliacos y de la vena cava inferior, especialmente si hay historia de cirugía previa o se ha colocado una vía central. Los niños con grandes pérdidas de proteínas, como las debidas a un síndrome nefrótico y/o diálisis peritoneal, presentan un riesgo más elevado de trombosis por pérdida de proteínas, como la proteína S, C y la antitrombina III. La ecografía Doppler, la angiotomografía computarizada (ATC) y la angiorresonancia magnética (ARM) han sido utilizadas para evaluar los vasos sanguíneos. Para minimizar el riesgo de nefropatía inducida por contraste asociada con el contraste de la tomografía computarizada, los pacientes con IRC o IRT que aún no están en diálisis deben recibir hidratación intravenosa antes y después del estudio y la acidosis debe ser corregida antes de administrar el contraste. Si el paciente está en diálisis, se puede realizar hemodiálisis después del estudio para la eliminación del contraste. La ARM se utiliza menos debido a los problemas que conllevan la exposición a gadolinio y la fibrosis sistémica nefrogénica.

Antes del trasplante hay que identificar, prevenir y tratar las infecciones. La identificación sistemática de infecciones comprende la realización de una anamnesis completa de: infecciones actuales o anteriores, todas las vacunas, cualquier ocupación de riesgo entre los miembros de la familia (p. ej., trabajador sanitario), los contactos familiares u otros contactos con tratamiento de tuberculosis, viajes en los dos últimos años o haber pasado un tiempo considerable en otro país, vacuna bacilo Calmette-Guérin (BCG), exposición a animales y/o insectos, actividad sexual y consumo de alimentos de riesgo elevado, como productos no pasteurizados. La identificación sistemática incluye las pruebas cutáneas de tuberculosis (PPD) o ensayo de liberación de interferón-γ, CMV, IgG, panel de anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr (VEB), títulos frente a varicela, anticuerpos contra el sarampión, serologías de hepatitis B, anticuerpos para hepatitis C, VIH y toxoplasmosis. En los pacientes que viven o han visitado áreas endémicas deben incluirse pruebas de inmunodifusión para *Coccidioides*, serología de *Strongyloides* y/o anticuerpos para histoplasma. En los pacientes sexualmente activos deben realizarse pruebas de sífilis, gonorrea y clamidia.

Se recomienda que las vacunas estén actualizadas antes de que el niño reciba el trasplante. Todas las vacunas vivas (triple vírica y varicela) deben administrarse antes del trasplante, y se deben comprobar los títulos de anticuerpos para controlar la respuesta, porque este tipo de vacunas deben evitarse en los pacientes inmunodeprimidos. La triple vírica debe administrarse tan pronto como a los 6 meses de edad. La vacuna inhalada (virus vivos atenuados) contra la gripe no debe darse a los pacientes trasplantados, ni a sus familiares o a las personas que los cuidan.

Antes del trasplante debe realizarse una evaluación psiquiátrica de la capacidad del paciente y de sus familiares para sobrelevar el estrés que acompaña el cuidado de un niño con trasplante renal. La evaluación debe incluir un cribado para depresión, consumo de drogas y/o cumplimiento terapéutico, de manera que los problemas puedan identificarse y tratarse antes del trasplante. Si se identifica o se sospecha no adherencia terapéutica, las intervenciones deben implementarse antes del trasplante.

Se debe confirmar dos veces el grupo ABO antes de incluir al paciente en la lista de trasplantes. Actualmente, donante y receptor deben compartir los antígenos HLA-A, HLA-B y/o HLA-DR. En general, los órganos más compatibles tienen mejores tiempos de supervivencia después de un trasplante de riñón. El emparejamiento en el locus DR parece ser especialmente ventajoso, aunque en la era moderna de la inmunosupresión, se realizan rutinariamente trasplantes exitosos de 6 antígenos mal emparejados. Todos los pacientes deben ser examinados para detectar anticuerpos anti-HLA preformados antes del trasplante renal. El método más común, sensible y específico utiliza la citometría de flujo y las esferas de antígenos HLA individuales. De esta manera, se puede evaluar el anticuerpo reactivo contra

panel (ARP) de un paciente y se informa como el porcentaje de la población contra la que un receptor tiene anticuerpos anti-HLA. Los pacientes pueden sensibilizarse por un trasplante previo, transfusiones de sangre y/o embarazo. Los pacientes altamente sensibles (PRA >80%) pueden someterse a una desensibilización con plasmaférésis, anticuerpos anti-CD20 y/o inhibidores del proteosoma para ampliar el grupo de donantes de los que pueden recibir un órgano con seguridad.

INMUNOSUPRESIÓN

La mayoría de los centros de trasplante renal en niños emplean una inducción de inmunosupresión en el momento del trasplante, seguida de la inmunosupresión de mantenimiento de por vida con un inhibidor de la calcineurina y un agente antiproliferativo con o sin corticoides.

Terapia de inducción

La terapia de inducción se utiliza en casi todos los trasplantes renales en la infancia para evitar el rechazo agudo. El Informe Anual de 2015 del OPTN Scientific Registry of Transplant Recipients (OPTN/SRTR) indica que el porcentaje de pacientes que reciben terapia de inducción de agotamiento de células T (globulina antitimocítica de conejo) está aumentando; la terapia se utilizó en >60% de los receptores de trasplantes de riñón en 2015. El uso de un antagonista del receptor de la IL-2 (basiliximab) se ha mantenido estable entre el 30% y el 40% durante los últimos 5 años, y las tasas de no utilización de la terapia de inducción han disminuido hasta cerca del 10%.

Anticuerpos contra células T

La globulina antitimocítica está compuesta por anticuerpos policlonales derivados de conejo o caballo contra antígenos de linfocitos T humanos, lo que resulta en un rápido agotamiento de los linfocitos T. La infusión se inicia generalmente en la sala de operaciones antes de la reperfusión del riñón de trasplante. La mayoría de los centros la utilizan para la terapia de inducción estándar, pero algunos limitan su uso a la inducción de pacientes sensibles de alto riesgo o de pacientes que tienen preocupaciones por el retraso de la función del injerto y quieren evitar altos niveles de inhibidores de calcineurina en el periodo postoperatorio temprano. La dosis estándar es de 1,5 mg/kg/dosis en 4-5 dosis, con monitorización diaria de linfocitos, neutrófilos y recuento de plaquetas. Algunos centros monitorizan los subtipos de CD3⁺ y mantienen la dosis si la cifra de CD3⁺ está por debajo de 20 células/mm³.

El anticuerpo monoclonal OKT3 se utilizaba previamente, pero ha sido retirado del mercado.

Anticuerpos contra los receptores de la interleucina 2

El basiliximab es actualmente el único anticuerpo monoclonal anti-CD25 en el mercado. El daclizumab también se utilizaba anteriormente, pero se ha retirado del mercado debido a los déficits de fabricación. Estos anticuerpos químéricos (murinos/humanos) anti-CD25 previenen la proliferación de células T pero no causan el agotamiento de las mismas. El basiliximab se administra en dos dosis de 10 mg para pacientes <35 kg y 20 mg para pacientes ≥35 kg. La primera dosis debe administrarse dentro de las 2 horas previas a la cirugía de trasplante y la segunda dosis el día 4. Los pacientes tienden a tolerar bien los antagonistas de los receptores de la IL-2 con pocos efectos secundarios.

Otras terapias de inducción

El alemtuzumab (Campath-1H) es un anticuerpo monoclonal contra las CD52 presente en las células T y B, monocitos y las células asesinas naturales. Algunos centros han usado este anticuerpo de inducción en protocolos de ahorro de esteroides e inhibidores de calcineurina, pero los datos pediátricos son limitados y su uso ha sido restringido.

Otras terapias de inducción para los pacientes muy sensibilizados son las dirigidas contra los linfocitos B y/o a la eliminación de anticuerpos neutralizantes mediante el uso de rituximab contra el epítipo CD20 en el linaje temprano e intermedio de células B, el inhibidor del proteosoma y la plasmaférésis y/o dosis altas intravenosas de inmunoglobulina para eliminar los anticuerpos específicos del donante.

Mantenimiento de la inmunosupresión

El mantenimiento de la inmunosupresión de por vida es necesario en casi todos los pacientes después del trasplante de riñón. Los esquemas más comunes incluyen un inhibidor de la calcineurina (predominantemente tacrolimús vs. ciclosporina) y un agente antiproliferativo (predominantemente micofenolato de mofetilo vs. azatioprina) con o sin

corticosteroides. Los inhibidores de la rapamicina en células de mamífero (mTOR), sirolimús y everolimús, se utilizan a veces en lugar del inhibidor de la calcineurina o del agente antiproliferativo. El fundamento del tratamiento combinado en los niños es proporcionar una inmunosupresión efectiva y al mismo tiempo minimizar la toxicidad de cualquier fármaco individualmente.

Inhibidores de la calcineurina

A pesar de la búsqueda de regímenes de inmunosupresión que minimicen la exposición a los inhibidores de la calcineurina, el tacrolimús sigue siendo la pieza central de la inmunosupresión de mantenimiento para la gran mayoría de los pacientes pediátricos en América del Norte. El informe North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) 2014 indica que casi el 80% de todos los receptores están tomando un inhibidor de calcineurina y más del 90% de estos están tomando tacrolimús. El creciente uso del tacrolimús en lugar de la ciclosporina puede atribuirse a estudios que demuestran una mejor eficacia (menos rechazos y menos dependencia de los esteroides) y efectos secundarios estéticos menos severos, como la hipertricosis, la hiperplasia gingival y el engrosamiento de los rasgos faciales. Esto es especialmente relevante para los adolescentes, que se centran especialmente en la apariencia y para quienes los efectos secundarios estéticos no deseados pueden convertirse en una barrera para el cumplimiento de la inmunosupresión. El tacrolimús también parece causar menos dislipidemia, aunque otros efectos secundarios como la **diabetes de reciente aparición postrasplante (DMPT)**, temblor, convulsiones, alopecia y alteraciones del sueño parecen ser más comunes en los pacientes tratados con tacrolimús. A pesar del reemplazo casi completo de la ciclosporina por el tacrolimús, hay casos selectos en los que la ciclosporina es el agente preferido (p. ej., para tratar la recurrencia postrasplante de GESEyF o la terapia de conversión en pacientes que desarrollan DMPT).

Desafortunadamente, ambos inhibidores de la calcineurina tienen un índice terapéutico estrecho y pueden causar daño renal agudo y crónico. Además, muchos alimentos y fármacos interactúan con el metabolismo del inhibidor de calcineurina, lo que requiere una monitorización frecuente del fármaco terapéutico. La dosis inicial habitual de tacrolimús es de 0,1 a 0,15 mg/kg dos veces al día el día del trasplante, y se buscan niveles por encima de 10 ng/ml durante el primer mes y luego se disminuye a niveles a 4-8 ng/ml durante 6 meses. Los pacientes afroamericanos a menudo requieren dosis casi dos veces más altas que los pacientes caucásicos para lograr niveles similares de la droga. La mayoría de los regímenes inmunosupresores a largo plazo intentan limitar la dosis de inhibidores de calcineurina tanto como sea posible, y la búsqueda de regímenes de medicamentos ahorradores de inhibidores de calcineurina sigue siendo un área de intensa investigación.

Agentes antiproliferativos

La mayoría de regímenes de inmunosupresión en niños después del trasplante renal incluye un agente antiproliferativo. El micofenolato de mofetilo (MMF) es el profármaco morfolinoetiléster del ácido micofénólico (AMF), un inhibidor de la síntesis de purina de novo, y forma parte del régimen de mantenimiento inmunosupresor inicial en al menos 2/3 de los niños receptores de un trasplante renal infantil en Estados Unidos. La ausencia de nefrotoxicidad, riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipemia) y hepatotoxicidad lo convierte en una opción de inmunosupresión muy atractiva, y el hecho de tener una eficacia mejor que la azatioprina ha permitido el uso de menores dosis de corticoides y/o inhibidores de calcineurina. Las toxicidades principales incluyen diarrea y molestias estomacales, así como leucopenia y anemia, afectando hasta a un 40% de los pacientes. Estos efectos secundarios suelen ser transitorios y pueden ser tratados con una disminución temporal de la dosis, pero una reducción persistente de la dosis ha sido asociada a un aumento del riesgo de rechazo. El MMF también se asocia con un alto riesgo de malformaciones congénitas, por lo que su uso en mujeres adolescentes requiere dos métodos de control de la fertilidad y la detección regular del embarazo. La dosis usual de MMF es de 600 mg/m² en pacientes tratados con ciclosporina. El metabolismo del MMF es más lento en los pacientes tratados simultáneamente con el tacrolimús, lo que permite utilizar dosis más bajas (450 mg/m²).

La azatioprina, un análogo de la 6-mercaptopurina, es una alternativa al MMF que también inhibe la síntesis de purina de novo y contribuye a la detención del ciclo celular. Fue el primer medicamento aprobado para la inmunosupresión en el trasplante de riñón, sin embargo, en las últimas dos décadas, su uso ha disminuido debido al descubrimiento de nuevos medicamentos inmunosupresores con una aparente mayor eficacia. No es costoso y, a diferencia del MMF, puede ser administrado una vez al día, por

lo que es una alternativa atractiva para los pacientes que batallan con el hecho de tomar medicamentos dos veces en el día. La toxicidad primaria es la supresión de la médula ósea, pero los efectos secundarios gastrointestinales son menos comunes que con el MMF, con la excepción de la pancreatitis, que rara vez se ha reportado. A diferencia del MMF, no está asociada con anomalías congénitas y es una alternativa importante en pacientes embarazadas. El ácido micofenólico de recubrimiento entérico es otra alternativa al MMF que puede disminuir los efectos secundarios gastrointestinales superiores en algunos pacientes.

Inhibidores de rapamicina en células de mamífero (mTOR)

Los inhibidores de la mTOR (sirolimús más comúnmente que everolimús) se utilizan principalmente como inmunosupresión adyuvante en combinación con el MMF para evitar la toxicidad del tacrolimús o con el tacrolimús y el MMF como ahorreadores de corticoides. Sin embargo, su uso ha disminuido a solo el 5-10% de los receptores de trasplantes renales pediátricos un año después del trasplante, quizás debido a la evidencia reciente que sugiere una alta tasa de anticuerpos específicos del donante y el rechazo mediado por anticuerpos en pacientes que toman inhibidores mTOR. Otras toxicidades han limitado su uso, incluyendo una alta tasa de aftas, dislipidemia, mala cicatrización de heridas, proteinuria y diarrea.

Corticoides

Los corticoides continúan siendo parte integral de la mayoría de los protocolos inmunosupresores a pesar de sus múltiples efectos tóxicos. De acuerdo con el informe de 2015 de OPTN/SRTR, el 60% de los pacientes se encuentran en tratamiento con corticoesteroides al alta hospitalaria y 1 año postrasplante. Los efectos secundarios de los corticoesteroides están especialmente acentuados en niños para quienes el retraso de crecimiento, hipertensión, obesidad, diabetes mellitus, hiperlipidemia, osteopenia y necrosis ósea aséptica (en especial de la cabeza femoral) pueden ser consecuencias graves a largo plazo. Los efectos adversos de los esteroides son especialmente pronunciados en los niños, para quienes el retraso del crecimiento esquelético, la hipertensión, la obesidad, la diabetes mellitus, la hiperlipidemia, la osteopenia y la necrosis ósea aséptica (en particular de las cabezas femorales) pueden tener consecuencias graves a largo plazo. Los efectos cosméticos secundarios, como la cara cushingoide y el acné, también se convierten en limitaciones para que los adolescentes tomen sus medicamentos. Por estas razones, los regímenes basados en esteroides en los niños procuran minimizar la exposición a los esteroides, comenzando con altas dosis de esteroides como tratamiento de inducción y disminuyendo a lo largo de varios meses hasta una dosis mínima de 5-10 mg o 0,1 mg/kg diarios. Otros protocolos requieren una reducción más rápida de los esteroides en el transcurso de una semana a varios meses antes de interrumpirlos por completo.

Varios ensayos aleatorizados bien diseñados en niños y adultos han demostrado que la suspensión completa de los esteroides puede lograrse con seguridad en los pacientes con un riesgo inmunológico bajo mediante el uso de un tratamiento de inducción con inmunosupresión de doble mantenimiento que comprende el tacrolimús y el MMF. En general, la evitación de esteroides se asocia con tasas más altas de rechazo, pero también conlleva beneficios significativos para el crecimiento, la hipertensión y la dislipidemia sin disminuir la supervivencia a largo plazo del aloinjerto. Es importante destacar que este enfoque parece ser seguro y sin aumentos en la generación de anticuerpos específicos del donante o lesiones histológicas. A pesar de esta evidencia, los datos de la red OPTN sugieren que el uso de esteroides depende en gran medida del centro donde se realiza el trasplante y no de las características del paciente.

Otros agentes

Belatacept es una proteína de fusión compuesta por el fragmento Fc de un IgG1 humano ligado al dominio extracelular de CTLA-4 (una molécula crucial para la coestimulación de las células T), que bloquea selectivamente el proceso de activación de las células T. Belatacept es atractivo para la inmunosupresión de mantenimiento porque es una infusión mensual rápida en lugar de una medicación oral diaria y no tiene muchos de los efectos secundarios adversos asociados con los inhibidores de la calcineurina, incluyendo especialmente la nefrotoxicidad. Los estudios de belatacept en adultos han demostrado tasas de rechazo similares, pero han mejorado significativamente la función renal hasta 10 años después del trasplante renal en comparación con la ciclosporina. Desafortunadamente hay una tasa inaceptablemente alta de trastorno linfoproliferativo postrasplante (TLPT) en pacientes sin VEB, que son la mayoría de los niños que reciben un trasplante renal. Se están llevando a cabo estudios en pediatría, cuyos resultados son muy esperados.

FLUIDOTERAPIA EN LACTANTES Y NIÑOS PEQUEÑOS DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL

Mantener el flujo sanguíneo adecuado para un riñón de tamaño adulto en el lactante o en el niño pequeño es muy importante para evitar la necrosis tubular aguda (NTA) y la pérdida del trasplante por trombosis vascular. El flujo sanguíneo aórtico en el receptor al principio de trasplantar un riñón de tamaño adulto es más del doble que el flujo aórtico pretrasplante. El máximo flujo sanguíneo que puede lograrse para un riñón de tamaño adulto trasplantado en un niño pequeño es de aproximadamente 2/3 del que tenía en el donante. Por consiguiente, un flujo sanguíneo bajo, como sucede en aquellos con hipovolemia o hipotensión, aumenta el riesgo de NTA, de trombosis del órgano trasplantado y de pérdida del funcionamiento del trasplante. En consecuencia, en el periodo postoperatorio, los pacientes se mantienen con volúmenes de flujo muy altos.

En el quirófano debe prestarse especial atención a la presión arterial y al estado de hidratación para reducir la incidencia de función retardada del órgano trasplantado, y es habitual colocar un catéter venoso central para monitorizar la presión venosa central (PVC) durante toda la intervención. Debe alcanzarse una PVC de 12-15 cmH₂O antes de retirar las pinzas hemostáticas; en el caso de lactantes de corta edad que reciben un riñón de tamaño adulto es necesario lograr una PVC más elevada. La administración de dopamina debe iniciarse en el quirófano y continuar durante 24-48 horas en el postoperatorio, para mantener la presión arterial media >60 mmHg. Puede ser necesaria una transfusión de sangre con concentrados de hematíes en los receptores muy pequeños porque la hemoglobina puede descender como resultado del secuestro de ~150-250 ml de sangre en el riñón trasplantado. Debido a que un riñón adulto trasplantado a un niño pequeño puede producir cantidades enormes de orina, una estrategia de fluidos que proporcione una tasa constante de pérdidas insensibles (D10W a una tasa de 400 ml/m²/día) y reemplazos de orina ayudan a asegurar la hidratación adecuada del riñón adulto. Algunos centros de trasplante continúan proporcionando a los niños un manejo agresivo de fluidos por medio de alimentación por sonda nasogástrica o de gastrostomía de por lo menos 2500 ml/m²/día hasta 6 meses después del trasplante si el niño no puede ingerir suficiente volumen por la boca.

RECHAZO DEL TRASPLANTE RENAL

El **rechazo hiperagudo** producido por anticuerpos preformados contra el HLA, ABO u otros抗ígenos del donante, ocurre inmediatamente después de la reperfusión del aloinjerto. La práctica anticipada de la comparación cruzada utilizando la citotoxicidad dependiente del complemento ha eliminado prácticamente el rechazo hiperagudo.

El **rechazo celular agudo (RCA)** debe identificarse y tratarse rápidamente, aunque esto puede que no sea sencillo en receptores muy jóvenes. En la mayoría de los niños pequeños que reciben un riñón de tamaño adulto con una gran reserva renal comparada con su masa corporal puede existir una disfunción importante del alotrasplante con una ligera elevación de los niveles de creatinina o sin que estos estén elevados. Por tanto, hallazgos tan sutiles como hipertensión junto con febrícula o proteinuria de reciente aparición pueden indicar un rechazo agudo y debe ser estudiado. El diagnóstico y el tratamiento tardío están asociados a una incidencia más alta de pérdida del trasplante y rechazos resistentes. La mayoría de rechazos agudos pueden ser tratados si son detectados de forma temprana usando una pauta breve (3-5 días) de esteroides intravenosos a altas dosis (10-30 mg/kg) seguida de una disminución de los esteroides orales durante las siguientes semanas y un aumento de la inmunosupresión de mantenimiento o un mejor cumplimiento terapéutico, lo que sea más adecuado. El rechazo resistente a los esteroides o de alto grado puede ser tratado con timoglobulina (1,5 mg/kg/día) durante 7-14 días, tacrolimús de alta dosis (niveles de depresión >20 ng/dl durante 1-2 semanas) o irradiación localizada de aloinjerto. Después del tratamiento para el rechazo es importante considerar 3-12 meses de profilaxis con trimetoprima/sulfametoaxol para prevenir la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, valganciclovir/valaciclovir para prevenir la reactivación de citomegalovirus/hepatitis y mistatina para prevenir la candidiasis oral.

El **rechazo mediado por anticuerpos (RMA)** que consiste en anticuerpos anti-HLA específicos del donante se ha reconocido cada vez más como una causa importante de la disminución de la función renal y de la pérdida de aloinjertos. Puede presentarse de forma aguda en las pocas semanas posteriores al trasplante en pacientes altamente sensibles o puede desarrollarse de forma crónica debido a una inmunosupresión inadecuada o a un mal cumplimiento terapéutico. A diferencia del rechazo celular agudo, el rechazo mediado por anticuerpos es mucho más difícil de tratar y puede requerir

plasmaférésis, IGIV, infusiones de anticuerpos anti-CD20 y/o inhibidores del proteosoma. Los estudios han demostrado que el tratamiento tiene más probabilidades de ser exitoso si se inicia dentro de unos pocos meses después de identificar nuevos anticuerpos específicos del donante.

El **rechazo crónico** es la causa principal de pérdida del trasplante y se debe fundamentalmente a las lesiones inmunitarias y no inmunitarias, como hipertensión y diabetes. Los niños suelen presentar una disminución gradual de la función renal y con frecuencia proteinuria mantenida e hipertensión. A pesar de las esperanzas iniciales puestas en el potencial del MMF y del sirolimus para disminuir la lesión crónica del órgano transplantado, esto no se ha traducido en efectos clínicos beneficiosos. El RMA crónico se ha implicado en esta lesión, como los anticuerpos no-HLA: son áreas vírgenes de investigación.

Biopsia renal

La biopsia renal es la prueba diagnóstica de referencia del rechazo agudo del alotrasplante o rechazo mediado por anticuerpos. A pesar de los intentos de desarrollar paneles de biomarcadores no invasivos, ninguno ha demostrado ser lo suficientemente sensible como para descartar el rechazo. Muchos centros realizan biopsias de protocolo en puntos temporales específicos después del trasplante para detectar el rechazo subclínico, que se ha descrito en <10% de las biopsias.

SUPERVIVENCIA DEL TRASPLANTE RENAL

Las tasas de supervivencia para los aloinjertos de riñón de donantes vivos son superiores a las de los aloinjertos de donantes fallecidos. Los riñones de donantes vivos generalmente tienen menos incompatibilidades HLA y menos tiempo de isquemia en frío y requieren menos inmunosupresión que los riñones de donantes fallecidos. Además, los niños deben esperar una media de 8-9 meses en la lista de espera de donantes fallecidos antes de recibir un órgano. El informe anual de la OPTN/SRTR 2015 mostró que la tasa de supervivencia de los aloinjertos a 5 años ha mejorado aproximadamente del 65% para los trasplantes de donantes fallecidos realizados a principios de la década de 1990 a más del 80% para los realizados en 2011; mientras que la tasa de supervivencia de los aloinjertos a 5 años, sin tener en cuenta las muertes, para los trasplantes de donantes vivos ha mejorado de aproximadamente el 73% al 90% durante el mismo periodo de tiempo. Por estas razones y porque expande el grupo de donantes, la donación en vida debe ser promovida en cada oportunidad.

Los niños <10 años presentan las mejores tasas de supervivencia a largo plazo del paciente y del órgano transplantado en todos los grupos de edad, y los adolescentes y adultos jóvenes tienen las peores tasas de supervivencia. Entre los pacientes con al menos 1 año de función de injerto, las tasas de fracaso del injerto son estables alrededor del 1,4 por 100 personas-año hasta los 10 años de edad, momento en que las tasas aumentan, llegando a un máximo de 6,3 por 100 personas-año a los 19 años de edad, independientemente de la edad en el trasplante. Una variedad de factores explican probablemente estos malos resultados en adolescentes y adultos jóvenes, incluyendo la fisiología cambiante del paciente, la transición de la atención pediátrica a la adulta y un mayor número de barreras para tomar inmunosupresores. De acuerdo con el informe anual NAPRTCS 2014, los factores de riesgo aparte de la edad para el fracaso del injerto incluyen la raza afroamericana, el historial de trasplantes anteriores, el sexo femenino y la diálisis antes del trasplante. Las tres causas más frecuentes conocidas de fracaso del trasplante son el rechazo crónico (35,8%), el rechazo agudo (13%) y la trombosis vascular (9,6%). Alrededor del 7% presentaba un fracaso agudo debido a recidiva de la enfermedad primaria.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS POR LA INMUNOSUPRESIÓN

Desde mediados de la década de 1990, la incidencia de rechazo agudo ha descendido, pero la incidencia de infecciones después del trasplante ha aumentado.

Las infecciones bacterianas postrasplante más frecuentes son la neumonía y las infecciones del tracto urinario (ITU). Las ITU pueden progresar con rapidez a sepsis urinaria y pueden confundirse con episodios de rechazo agudo. La trimetoprima-sulfametoaxazol se utiliza como profilaxis antibiótica de ITU, así como profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* durante 3-6 meses después del trasplante (v. cap. 271).

Los virus herpes (CMV, herpes virus, varicela-zóster y VEB) constituyen un problema importante debido a la frecuencia de su incidencia en la niñez (v. caps. 279-282). Muchos niños pequeños no han sufrido todavía la

exposición a estos virus y, debido a la ausencia de inmunidad protectora, su predisposición a sufrir una infección primaria grave es alta. La incidencia de seropositividad a CMV es del 30% en los niños <5 años y se eleva al 60% en los adolescentes. Por tanto, los niños más pequeños tienen un riesgo mayor de infección grave cuando el riñón donado que se trasplanta es positivo a CMV. Alrededor de la mitad de los niños son seronegativos a VEB, la mayoría de ellos se infectarán poco después del trasplante. La mayoría de las infecciones por VEB son clínicamente silentes, pero ponen a los receptores de trasplante en riesgo de enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPP) en presencia de inmunosupresión. La incidencia de estas infecciones es más elevada en los niños que reciben terapia de inducción con anticuerpos y después del tratamiento del rechazo agudo. La profilaxis antiviral con ganciclovir o valganciclovir durante 3-12 meses después del trasplante, en especial en los grupos de riesgo más elevado (receptor negativo, donante positivo), ha sido eficaz para reducir la incidencia de enfermedad por CMV clínica. El seguimiento estricto de estos virus mediante PCR cuantitativa para carga viral en sangre periférica ha permitido también una reducción informada de la inmunosupresión con la consiguiente reducción de la carga viral. Es importante monitorizar la ELPP con controles rutinarios de linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y cribado de VEB.

La **nefropatía por poliomavirus (NPV)** está emergiendo como una causa importante de disfunción del alotrasplante; casi un tercio de los niños tienen virus BK en orina (v. cap. 301), aunque las cifras de disfunción del aloinjerto se dan solo en un pequeño número de pacientes (~5%). Los protocolos tempranos que se centran en el cribado del virus BK en la orina han demostrado ser ineficaces para distinguir a los pacientes que desarrollarán nefropatía por BK; en cambio, la monitorización del BK en plasma se ha convertido en el estándar de vigilancia. En última instancia se requiere una biopsia renal, con identificación del virus BK mediante tinción de inmunoperoxidasa, para hacer el diagnóstico de la nefropatía por el virus BK con certeza. El tratamiento principal consiste en reducir la inmunosupresión cuando los niveles de PCR BK en plasma empiezan a aumentar. Cidofovir, leflunomida y IGIV se usan como tratamientos adyuvantes.

La candidiasis oral es otra infección importante después del trasplante renal y puede prevenirse con nistatina oral cuatro veces al día o fluconazol una vez al día durante los primeros 3 meses.

La **hipertensión**, la **dislipidemia**, la **obesidad** y la **diabetes mellitus postrasplante** son otras complicaciones de la inmunosupresión y el trasplante de riñón que han sido poco reconocidas y tratadas. La enfermedad cardiovascular es la causa principal de muerte prematura en adultos jóvenes que tuvieron un trasplante de riñón en la niñez, y la presión sanguínea no controlada lleva a la disfunción prematura del aloinjerto. Hasta el 80% de los niños tienen hipertensión y hasta el 60% no están controlados a pesar de las múltiples terapias disponibles. Las pautas más recientes sugieren tratar la presión arterial por debajo del percentil 90 para la edad, el sexo y la altura, y por debajo de 130/80 mmHg. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) son los agentes de primera línea preferidos en los pacientes con proteinuria; de lo contrario, se pueden utilizar bloqueadores de los canales de calcio o IECA con otros agentes añadidos según sea necesario para lograr el control de la presión arterial.

El crecimiento mejora tras el trasplante, pero el uso crónico de corticoides impide que el niño alcance su estatura potencial. El uso de hormona del crecimiento recombinante humana en los niños que han recibido un trasplante de riñón mejora significativamente la velocidad de crecimiento y la puntuación de la desviación estándar (SDS). Los protocolos con reducción y retirada del uso de corticoides han demostrado efectos beneficiosos sobre el crecimiento y los datos sobre protocolos que evitan los corticoides en niños demuestran una recuperación importante de la estatura a los 5 años del trasplante. Por tanto, es probable que, con un funcionamiento correcto del riñón y una terapia de mantenimiento sin corticoides, los niños sean capaces de alcanzar su estatura potencial.

La **malignidad** es un problema importante después de un trasplante de riñón en los niños. La inmunosupresión de por vida confiere al menos el doble de riesgo de desarrollar cáncer en los receptores de trasplantes de órganos sólidos que en la población general. El cáncer más común que se desarrolla dentro de los 10 años después del trasplante de riñón en los niños es el **TLPT**. Se produce en el 1-5% de los receptores de trasplantes de riñón pediátricos y es el cáncer más probable en la infancia. A largo plazo, los cánceres de piel (carcinoma basocelular, carcinoma cutáneo de células escamosas) son las malignidades más comunes, con una incidencia cercana al 15% a los 15 años después del trasplante y aumentando a partir de ahí. Los carcinomas que no son de piel también se presentan con una tasa mucho más alta que en la población general. El pronóstico es generalmente bueno para la mayoría de

estas neoplasias cuando se diagnostican a tiempo y se tratan adecuadamente. Cualquier receptor de un trasplante de riñón debe ser evaluado regularmente para detectar signos de malignidad y llevar a cabo medidas preventivas, como el uso de productos de protección solar adecuados.

El desarrollo de buenas conductas de adherencia a los medicamentos inmunosupresores es uno de los desafíos más importantes que enfrentan los niños y adolescentes después de un trasplante de riñón. Hasta el 43% de los adolescentes muestran alguna disminución en la adherencia a su régimen inmunosupresor, lo cual se cree que contribuye a la disminución de los índices de supervivencia de los aloinjertos en comparación con otros grupos de edad. La investigación demuestra que el desarrollo normal de un niño, que incluye establecer más independencia, pasar más tiempo fuera de casa, sentirse invencible y ser vulnerable a los efectos secundarios estéticos de los medicamentos, aumenta las barreras para tomar medicamentos inmunosupresores. La literatura sobre otras condiciones crónicas sugiere que los enfoques basados en sistemas, en los cuales los médicos se asocian con los pacientes para identificar y abordar las barreras para el cumplimiento terapéutico, son los que más probablemente mejorarán el cumplimiento a largo plazo.

PRONÓSTICO A LARGO PLAZO DE TRASPLANTE RENAL

El aspecto emocional y social del niño y de su familia recupera los niveles previos al trasplante un año después de su éxito gracias a los avances logrados en las modalidades de tratamiento y cuidados en los trasplantes, y en la atención específica psicosocial, formativa, vocacional y de rehabilitación. El trasplante renal mejora el crecimiento lineal del niño. La escolarización también mejora. La mayoría de los pacientes recupera sus actividades escolares y sociales después de un breve periodo de recuperación de 6 a 12 semanas después de la cirugía. El seguimiento a tres años muestra que casi el 90% de los niños ha regresado a la escuela o a su actividad laboral. Los estudios de seguimiento a los 10 años en niños que sobreviven a un trasplante de riñón señalan que la mayoría considera que tienen buena salud y que están integrados y desempeñan actividades sociales, formativas y sexuales apropiadas con una calidad de vida de muy buena a excelente.

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

Capítulo 552

Anomalías congénitas y disgenesias renales

Jack S. Elder

DESARROLLO EMBRIONARIO Y FETAL

El riñón se forma a partir de la interacción entre el brote ureteral y el blastema metanéfrico. Durante la 5.^a semana de gestación, el brote ureteral surge del conducto mesonéfrico (de Wolff) y penetra en el blastema metanéfrico, un área de mesenquima indiferenciado en el cordón nefrogénico. El brote ureteral experimenta, aproximadamente, unas 15 divisiones sucesivas y, hacia la 20.^a semana de gestación, conforma todo el sistema colector: el uréter, la pelvis renal, los cálices, los conductos papilares y los túbulos colectores. Las señales de las células mesenquimales inducen la formación del brote ureteral a partir del conducto de Wolff y de las ramificaciones del brote ureteral. Las señales recíprocas del brote ureteral primero, y de los extremos de sus ramificaciones después, inducen la condensación, la proliferación y la transformación de las células mesenquimales en células epiteliales. Bajo la inducción del brote ureteral, la diferenciación de la nefrona empieza en la 7.^a semana de gestación. Hacia la 20.^a semana de gestación, con el sistema colector ya desarrollado, se halla presente aproximadamente el 30% de las nefronas. La nefrogénesis continúa a un ritmo casi exponencial y se completa hacia la 36.^a semana de gestación. Durante la nefrogénesis, los riñones ascienden hacia su posición lumbar, exactamente debajo de las glándulas suprarrenales. Se han identificado al menos 16 tipos de señales que regulan el desarrollo renal. Los defectos en cualquiera de estos sistemas de señales podrían dar lugar a que no se formase el riñón (**agenesia renal**) o a que se difiere anormalmente (**disgnesia renal**). Entre las disgenesias renales se incluyen la **aplasia**, la **displasia**, la **hipoplasia** y algunas formas de **enfermedad renal quística**.

Los riñones fetales desempeñan un papel secundario en el mantenimiento de la homeostasis hidrosalina fetal. La tasa de producción de orina aumenta a lo largo de la gestación y, a su término, se han descrito unos volúmenes de 50 ml/h. La tasa de filtración glomerular al término del embarazo es de 25 ml/min/1,73 m² y posteriormente, hacia los 3 meses postérmino, se triplica. El aumento de la tasa de filtración glomerular se debe a una disminución de la resistencia vascular intrarrrenal y a la redistribución del flujo sanguíneo intrarrrenal hacia la corteza, donde hay un mayor número de nefronas.

AGENESIA RENAL

La **agenesia renal**, o ausencia del desarrollo renal, puede ser secundaria a un defecto del conducto de Wolff, del brote ureteral o de los blastemas metanéfricos. La incidencia de agenesia renal unilateral es de 1 por cada 450-1.000 nacimientos. La agenesia renal unilateral suele descubrirse durante la valoración para detectar otras alteraciones congénitas (p. ej., síndrome VACTERL [defectos vertebrales, ano imperforado, cardiopatía congénita, fistula traqueoesofágica, defectos renales y de extremidades]; v. cap. 371). Su incidencia es más elevada en los recién nacidos con una arteria umbilical única. En la auténtica agenesia, están ausentes el uréter y el hemitrigono vesical ipsilateral. El riñón contralateral sufre una hipertrofia compensadora, hasta cierto punto prenatal, pero sobre todo posnatal. Aproximadamente el 15% de los casos presenta un reflujo vesicoureteral contralateral, y la mayoría de los varones carecen de conducto deferente ipsilateral debido a la inexistencia del conducto de Wolff. Dado que los conductos de Wolff y Müller son contiguos, también son frecuentes las anomalías en las niñas. En el síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) (1/4.000 a 1/10.000 niñas recién nacidas) se asocia una serie de hallazgos tales como aplasia vaginal, alteraciones del desarrollo uterino y ovarios normales. Existen dos tipos: tipos I y II. En el tipo I solo se observa una aplasia mülleriana, mientras que

en el tipo II hay anomalías asociadas, sobre todo agenesia renal unilateral o riñón en hendidura, y las alteraciones esqueléticas se encuentran presentes en el 10% de los casos (v. cap. 569). El **síndrome de Zinner** se considera la versión masculina del síndrome MRKH (fig. 552.1). En este trastorno, los varones con agenesia renal unilateral (o un riñón displásico multiquístico atrofiado) presentan un quiste de la vesícula seminal ipsilateral y en ocasiones un quiste de epidídimo y un segmento ureteral distal dilatado. Estos pacientes típicamente se detectan en la adolescencia.

La agenesia renal se distingue de la aplasia por la presencia de una yema de tejido no funcional coronando un uréter normal o anormal. Esta distinción puede resultar difícil, pero habitualmente carece de significación desde el punto de vista clínico. Algunos individuos son diagnosticados de agenesia renal unilateral ante el hallazgo de la ausencia de un riñón en la ecografía o en la gammagrafía renal. Alguno de estos pacientes nació en realidad con un riñón hipoplásico o un riñón displásico multiquístico que sufrió una involución quística completa. Aunque el diagnóstico específico no es imprescindible, si la ausencia de un riñón se descubre mediante ecografía, debe considerarse la posibilidad de practicar un estudio de imagen funcional, como una gammagrafía renal, puesto que algunos pacientes tienen un riñón ectópico en la pelvis. Si existe un riñón contralateral normal, la función renal generalmente se mantendrá dentro de la normalidad a largo plazo.

La **agenesia renal bilateral** es incompatible con la vida extrauterina y provoca el **síndrome de Potter**. La muerte se produce al poco tiempo de nacer debido a la hipoplasia pulmonar acompañante. El recién nacido posee un aspecto facial característico denominado *facies de Potter* (fig. 552.2). Los ojos se encuentran separados y presentan pliegues epicantales, los pabellones auriculares presentan una implantación baja, la nariz es ancha y plana, el mentón es pequeño y existen alteraciones en las extremidades. Se debe sospechar la agenesia renal bilateral cuando en la ecografía materna se observa un **oligohidramnios**, no se visualiza la vejiga y los riñones se encuentran ausentes. La incidencia de este trastorno es de 1/3.000 nacimientos, con predilección por el sexo masculino, y representa el 20% de los recién nacidos con el fenotipo de Potter. La displasia renal quística y la uropatía obstructiva son otras etiologías frecuentes de la insuficiencia renal neonatal asociadas con el fenotipo de Potter. La enfermedad poliquística renal autosómica recesiva (infantil), la hipoplasia renal y la displasia medular son otras etiologías menos frecuentes. La causa del fallecimiento de los neonatos con agenesia renal bilateral, más que la insuficiencia renal, es la insuficiencia pulmonar debida a la hipoplasia pulmonar (v. cap. 423).

El término **adisplasia renal familiar** describe a aquellas familias en las que se presentan agenesia renal, displasia renal, riñón multiquístico, o una combinación de los mismos, en una misma familia. Este trastorno posee una herencia autosómica dominante con una penetrancia del 50-90% y una expresión variable. Debido a estas asociaciones, algunos expertos aconsejan la práctica de pruebas de detección selectiva en los parientes de primer grado de las personas que padecen agenesia o displasia renal, aunque este proceder no se ha convertido en una práctica estándar.

Es objeto de discusión si las personas con un solo riñón deben evitar los deportes de contacto, como el fútbol americano o el karate. Los argumentos a favor de su práctica sugieren que existen otros órganos solitarios (el bazo, el hígado y el cerebro) y no por ello se dejan de practicar deportes de contacto, y que solamente se han descrito algunos casos de personas que han perdido un riñón como consecuencia de lesiones deportivas. Los argumentos en contra aducen que el riñón contralateral normal es hipertrófico y está menos protegido por las costillas, y que una lesión renal grave podría tener consecuencias serias para toda la vida. La Academia Americana de Pediatría recomienda una «valoración individual ante los deportes de colisión y con mayor o menor contacto».

DISGENESIA RENAL: DISPLASIA, HIPOPLASIA Y ALTERACIONES QUÍSTICAS

La **disgnesia renal** es un término que hace referencia al desarrollo renal anormal, con riñones que presentan alteraciones en su tamaño, forma y estructura. Los tres tipos principales de disgnesia son la displásica, la hipoplásica y la quística. Aunque la displasia siempre se acompaña de un menor número de nefronas (hipoplasia), lo opuesto no es cierto, ya que la hipoplasia puede presentarse aislada. Cuando las dos alteraciones se encuentran



Fig. 552.1 Síndrome de Zinner: varón de 17 años con riñón displásico multiquístico derecho involucionado y uréter distal ectópico dilatado que drena en un quiste de la vesícula seminal.



Fig. 552.2 Mortinato con agenesia renal que presenta la característica facies de Potter.

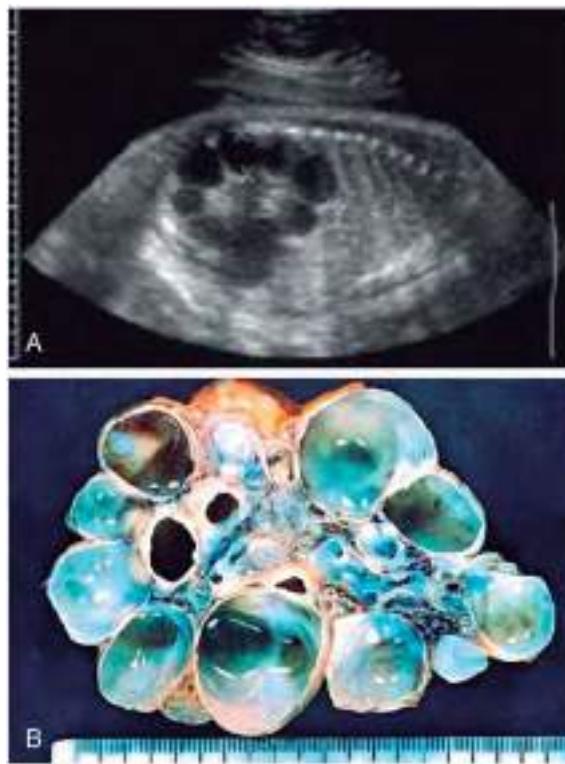


Fig. 552.3 A, La ecografía prenatal muestra la existencia de un riñón displásico multiquístico. B, Pieza quirúrgica.

La patogenia de la displasia es multifactorial. La teoría del «brote» sugiere que si el brote ureteral surge en un lugar anómalo, como un uréter ectópico, hay una penetración e inducción inadecuadas del blastema metanférico y esto provoca una diferenciación renal anómala que da lugar a un cuadro de displasia. La displasia renal también puede presentarse como una uropatía obstructiva grave en una fase precoz de la gestación, como ocurre en los casos más graves de válvulas uretrales posteriores o en un RDMQ, en el que una porción del uréter es atrésica o falta.

Un RDMQ es un trastorno congénito en el que el riñón es reemplazado por quistes y no es funcional. Puede deberse a una atresia ureteral. El tamaño del riñón es muy variable. La incidencia aproximada es de 1/2.000. Algunos clínicos utilizan erróneamente los términos *riñón multiquístico* y *riñón poliquístico* de manera intercambiable. Sin embargo, la enfermedad poliquística renal es un trastorno hereditario, autosómico recesivo o autosómico dominante, que afecta a ambos riñones (v. cap. 541). Un RDMQ suele ser unilateral y no hereditario. Los riñones displásicos multiquísticos bilaterales son incompatibles con la vida.

La causa más frecuente de una masa abdominal en el recién nacido es el RDMQ, si bien la gran mayoría no son palpables al nacimiento. En la mayoría de los casos se descubre casualmente en una ecografía prenatal. En algunos pacientes, los quistes se identifican antes del nacimiento, pero involucionan intraútero y no se detectan los riñones en las pruebas de imagen al nacimiento. En el 5-10% de los casos existe una hidronefrosis contralateral. La ecografía muestra el aspecto característico de un riñón reemplazado por múltiples quistes de diferentes tamaños que no se comunican, y no se observa parénquima identificable. En el pasado, la mayoría de los casos se confirmaban mediante una gammagrafía renal, que debía demostrar la ausencia de función. Sin embargo, en la actualidad el diagnóstico suele establecerse con facilidad mediante estudio ecográfico, y la gammagrafía suele ser innecesaria. En algunos pacientes, generalmente varones, se encuentra presente en la vejiga un pequeño ureterocele obstructivo (v. cap. 555). Aunque el 15% tiene reflujo vesicoureteral contralateral, suele ser leve y la obtención de una cistouretrografía miccional también es innecesaria, a menos que exista hidronefrosis contralateral significativa o el niño sufra una infección de vías urinarias superiores. El tratamiento es objeto de discusión. La regresión completa de los quistes ocurre en casi la mitad de los RDMQ antes de los 7 años de edad. El riesgo de hipertensión asociada es del 0,2-1,2%, y el riesgo de desarrollar un tumor de Wilms a

presentes, se prefiere utilizar el término **hipodiplasia**. Técnicamente, el término **displasia** es un diagnóstico histológico que hace referencia a estructuras primitivas dispuestas de forma focal, difusa o segmentada, y específicamente a conductos primitivos, resultantes de una diferenciación metanférica anómala. También pueden observarse estructuras no renales, como cartílago. El trastorno puede afectar a todo el riñón o solo a una parte del mismo. Si existen quistes, la alteración se denomina **displasia quística**. Si todo el riñón es displásico y predominan los quistes, se habla entonces de **riñón displásico multiquístico (RDMQ)** (fig. 552.3).

partir de un RDMQ es de aproximadamente 1/1.200. Como las neoplasias son de origen estromal, no quístico, aunque los quistes involucionen totalmente, la probabilidad de que el riñón pueda desarrollar una neoplasia no se ve alterada.

Debido a la naturaleza oculta de los potenciales problemas asociados, algunos profesionales recomiendan una revisión anual con ecografía y medición de la presión arterial. El aspecto más importante dentro del seguimiento es conseguir la certeza de que el riñón único funciona con normalidad. Si existe una masa abdominal, aumenta el tamaño de los quistes o del n úcleo estromal, o aparece hipertensión, se recomienda la nefrectomía. De forma alternativa, en lugar de un seguimiento selectivo, puede practicarse una nefrectomía laparoscópica.

La **hipoplasia renal** define un riñón pequeño, no displásico, con un número de c álices y nefronas inferior al normal. El término hace referencia a un grupo de trastornos con un riñón anormalmente pequeño y debe distinguirse de la aplasia, en la que el riñón es rudimentario. Si el trastorno es unilateral, el diagn óstico suele hacerse casualmente durante el estudio de otro problema de vías urinarias o de una hipertensión. La hipoplasia bilateral suele manifestarse como una insuficiencia renal cr ónica, y es una causa primordial de enfermedad renal terminal durante la primera d cada de vida. Son frecuentes los antecedentes de poliuria y polidipsia. Los resultados del an lisis de orina pueden ser normales. Existe una forma rara de hipoplasia bilateral, llamada **oligomeganefronia**, en la que el n mero de nefronas está muy reducido y las existentes son muy hipertr óficas.

El **riñón de Ask-Upmark** o **hipoplasia segmentaria** corresponde a unos riñones pequeños que suelen pesar menos de 35 g y que presentan una o m s hendiduras en su convexidad lateral, por debajo de las cuales el parénquima est á formado por t bulos similares a los de la gl ndula tiroides. No se sabe con certeza si la lesi n es cong nita o adquirida. La mayor a de los pacientes se diagnostican a partir de los 10 a os y presentan hipertensi n grave. La nefrectomía suele controlar la hipertensi n.

QUISTES RENALES INFANTILES

Aunque son poco frecuentes, en ni os pueden existir muchas alteraciones qu sticas renales (tabla 552.1). La incidencia media es del 0,22%; suelen descubrirse casualmente al realizar pruebas de imagen de las vías urinarias. La mayor a son pequeños y asintom ticos, y no requieren tratamiento, aunque se recomienda el seguimiento mediante pruebas de imagen. Sin embargo, puede estar indicada una evaluaci n m s completa si presentan tabiques, bordes irregulares, calcificaciones o forman agrupaciones qu sticas. La **clasi ficaci n de Bosniak** de los quistes renales simples y complejos divide las diversas lesiones qu sticas en cuatro categorias de riesgo y ayuda a tomar decisiones respecto a la necesidad de extirparlas o no. Un **divertículo calicial** es una evaginaci n del sistema colector en la regi n

Tabla 552.1 Enfermedades renales qu sticas

HEREDITARIAS

- Poliquistosis renal autosómica recesiva (infantil)
- Poliquistosis renal autosómica dominante (del adulto)
- Complejo enfermedad qu stica medular-nefronoptosis juvenil
- Nefronoptosis juvenil (autosómica recesiva)
- Enfermedad qu stica medular (autosómica dominante)
- Nefrosis cong nita (s ndrome nefr tico familiar) (autosómico recesivo)
- Enfermedad glomeruloqu stica hipoplásica familiar (autosómica dominante)
- Síndromes malformativos m ltiples con quistes renales (p. ej., esclerosis tuberosa, enfermedad de von Hippel-Lindau)

NO HEREDITARIAS

- Riñón multiquístico (riñón displásico multiquístico)
- Quiste multilocular benigno (nefroma qu stico)
- Quistes simples
- Riñón en esponja medular
- Enfermedad glomeruloqu stica renal esporádica
- Enfermedad qu stica renal adquirida
- Divertículo calicial (quiste pielog nico)

De Glassberg KI, Stephens FD, Lebowitz RL, et al: Renal dysgenesis and cystic disease of the kidney: A report of the Committee on Terminology, Nomenclature and Classification, Section on Urology, American Academy of Pediatrics, *J Urol* 138[4]:1085-1092, 1987, Tab 2.

corticomedular renal, localizada generalmente en los f r nices caliciales del polo superior o inferior. Típicamente el infundibulo entre el divertículo y la pelvis renal es estrecho. En ocasiones se pueden formar c áculos dentro de la lesi n que pueden dar lugar a dolor en fosa renal, siendo necesaria la eliminaci n del divertículo.

Un **quiste multilocular (nefroma qu stico multilocular)** es una lesi n renal que forma parte de un grupo de enfermedades, junto con el quiste multilocular con tumor de Wilms parcialmente diferenciado, el quiste multilocular con n ódulos de tumor de Wilms o el tumor de Wilms qu stico. El quiste multilocular se considera benigno y no est á relacionado con el riñón displásico multiquístico. M ás del 95% aparecen en ni os menores de 4 a os y la mayor a se descubren al estudiar una masa abdominal o en la fosa lumbar. La lesi n debe ser extirpada.

ANOMALIAS DE FORMA Y POSICI N

Durante su desarrollo, los riñones normalmente ascienden desde la pelvis hasta su posici n normal por debajo de las costillas. El proceso normal de ascenso y rotaci n del riñón puede ser incompleto y dar lugar a ectopia renal o falta de rotaci n. El riñón ectópico puede estar en una posici n pélvica, ilíaca, torácica o contralateral. Cuando la ectopia es bilateral, en el 90% de los casos existe fusión de ambos riñones. La incidencia aproximada de ectopia renal es de 1 por 900 (fig. 552.4).

Las anomalías de fusión son m ás frecuentes. Los polos inferiores de los riñones pueden fusionarse en la l nea media y dar lugar a un riñón en herradura (fig. 552.5). La porci n fusionada se denomina *istmo* y puede tratarse de una zona de parénquima funcionante engrosado o bien de una banda fibrosa delgada. Los riñones en herradura se producen en 1/400-500 nacimientos y se observan en el 7% de los pacientes con s ndrome de Turner. El riñón en herradura es una de las muchas alteraciones renales que se producen en el 30% de los pacientes con s ndrome de Turner (v. cap. 604). El tumor de Wilms es cuatro veces m ás frecuente en los ni os con riñones en herradura que en la poblaci n general. La litiasis y la hidronefrosis, ocasionadas por la obstrucci n de la用心 de la unión pieloureteral, son otras posibles complicaciones tardías. Tambi n est á aumentada la incidencia de RDMQ que afecta a una o a ambas caras de un riñón en herradura. En la ectopia cruzada con fusión, un riñón cruza hacia el otro lado y ambos parénquimas se fusionan. La funci n renal suele ser normal. Lo m ás frecuente es que el riñón izquierdo cruce hacia el otro lado y se fusione con el polo inferior del riñón derecho. No hay



Fig. 552.4 Ectopia renal cruzada. La urografía intravenosa muestra ambos sistemas colectores renales a la izquierda de la columna vertebral. Las anomalías de la segmentaci n del sacro, que son sutiles en este ni , son una de las anomalías esquel ticas asociadas con la ectopia renal. (De Slovis T, editor: Caffey's pediatric diagnostic imaging, ed 11, vol 2, Philadelphia, 2008, Mosby, Fig. 145-23A, p. 2244.)

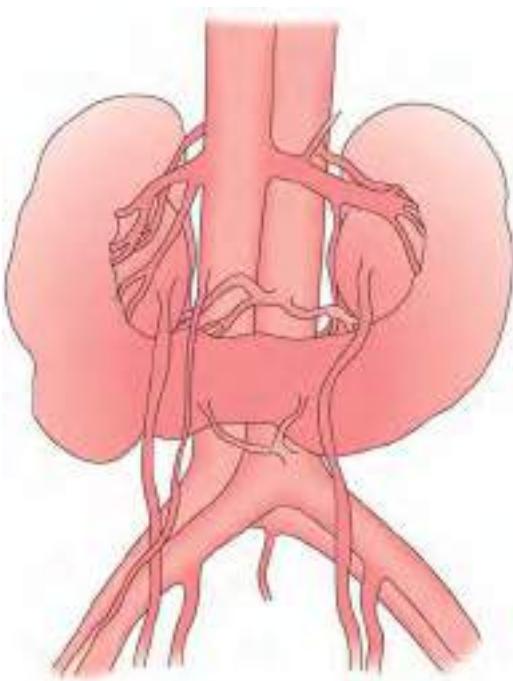


Fig. 552.5 Riñón en herradura.

cambios en la inserción del uréter en la vejiga y las glándulas suprarrenales permanecen en posición normal. Desde el punto de vista clínico, cuando esta anomalía requiere cirugía renal, la irrigación es variable y puede añadir dificultad a la nefrectomía parcial.

HALLAZGOS FÍSICOS ASOCIADOS

Las alteraciones de las vías urinarias altas son más frecuentes en los niños con determinados hallazgos físicos. La incidencia de anomalías renales aumenta si existe una arteria umbilical única o una anomalía de otro órgano (p. ej., cardiopatía congénita). Las alteraciones del pabellón auricular (especialmente si el niño presenta múltiples alteraciones congénitas), el ano imperforado y la escoliosis también se asocian a trastornos renales. A los lactantes con tales hallazgos físicos se les debe practicar una ecografía renal.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.



Fig. 553.1 Pielonefritis aguda con un área de hipoperfusión en una TC realizada por dolor abdominal y fiebre en un niño en el cual posteriormente la CUMS no mostró reflujo.

de edad, con una mayor frecuencia durante la lactancia, el aprendizaje del control de esfínteres y el inicio de la actividad sexual.

Las ITU están causadas principalmente por bacterias colónicas. *Escherichia coli* (v. cap. 227) causa el 54-67% de todas las ITU, seguida por *Klebsiella* spp. y *Proteus* spp., *Enterococcus* y *Pseudomonas* (v. cap. 129). Otras bacterias que causan ITU son *Staphylococcus saprophyticus*, estreptococos del grupo B y, con menor frecuencia, *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp. y *Salmonella* spp.

Las ITU se han considerado como un factor de riesgo en la aparición de una insuficiencia renal o una enfermedad renal terminal, aunque hay quien cuestiona la importancia de las ITU como factor de riesgo aislado, puesto que solo el 2% de los niños con insuficiencia renal tiene antecedentes de ITU. Además, muchos niños reciben antibióticos para cuadros de fiebre sin un diagnóstico específico (p. ej., en el tratamiento de una otitis media dudosa), que dan lugar a infecciones urinarias parcialmente tratadas. Algunos niños con insuficiencia renal terminal diagnosticados de nefropatía por reflujo en realidad presentan una displasia asociada a reflujo más que nefroesclerosis causada por la infección y el reflujo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y CLASIFICACIÓN

Las dos formas básicas de ITU (definidas por los síntomas y un cultivo positivo) son la **pielonefritis** y la **cistitis**. La pielonefritis focal («nefronía lobar») y el absceso renal son menos frecuentes.

Pielonefritis

La pielonefritis se caracteriza por alguno de los siguientes síntomas o por todos ellos: dolor abdominal, lumbar o costal, fiebre, malestar, náuseas, vómitos y, en ocasiones, diarrea. La fiebre puede ser la única manifestación; hay que prestar especial atención a la fiebre $>39^{\circ}\text{C}$ sin otro foco que dure más de 24 horas en los niños varones y más de 48 horas en las niñas. Los recién nacidos pueden mostrar síntomas inespecíficos, como rechazo parcial del alimento, irritabilidad, ictericia y pérdida de peso. La pielonefritis es la infección bacteriana grave más frecuente en los lactantes menores de 24 meses que presentan fiebre sin un foco claro (v. caps. 202 y 203). Este trastorno se denomina **pielonefritis aguda** (figs. 553.1 y 553.2) cuando hay afectación del parénquima renal, y puede hablarse de **pielitis** en caso contrario. La pielonefritis aguda puede dar lugar a lesiones renales, denominadas **cicatrices pielonefríticas**.

La **nefronía lobar aguda** (nefritis lobar aguda) es una masa localizada del parénquima renal causada por una infección aguda focal sin licuefacción; afecta más a niños mayores. Puede tratarse de un estadio precoz del desarrollo de un absceso renal (fig. 553.3). Las manifestaciones son las mismas que las de la pielonefritis, como fiebre y dolor en la fosa renal. La

Capítulo 553 Infecciones del tracto urinario

Karen E. Jerardi y Elizabeth C. Jackson

PREVALENCIA Y ETILOGÍA

Las infecciones del tracto urinario (ITU) afectan a niños de cualquier edad, aunque la prevalencia varía con la edad. Las ITU son más frecuentes en niños menores de un año; la prevalencia de ITU asintomática *afebril* en niños de más de un año es de alrededor del 8%; la prevalencia en lactantes *febriles* es del 7%. Durante el primer año de vida, la relación niño:niña es de 2,8:5,4. Por encima de 1-2 años hay una preponderancia femenina, con una relación niño:niña de 1:10. En los niños varones, la mayoría de las ITU se producen durante el primer año de vida y son mucho más frecuentes en niños no circuncidados, especialmente durante el primer año de vida, donde la prevalencia es del 20% en varones febriles no circuncidados menores de un año. En las niñas, la primera infección suele producirse hacia los 5 años

epidemiología de los microorganismos causales es también similar a la de la pielonefritis. El *absceso renal* se debe típicamente a la diseminación hematogena de *S. aureus* o puede ser secundario a una infección pielonefrítica debida a uropatógenos habituales. La mayoría de los abscesos son unilaterales y del lado derecho, y pueden afectar a niños de cualquier edad (fig. 553.4). Tanto la nefronia lobar aguda como el absceso renal se asocian a un mayor riesgo de cicatrices renales. El *absceso perirrenal* (v. fig. 533.3) puede ser secundario a una infección contigua al área perirrenal (p. ej., una osteomielitis vertebral o un absceso del psoas) o a una pielonefritis que se extienda a la cápsula renal. Se diferencia del absceso renal en que se extiende a través de la cápsula y no está encapsulado, aunque puede desarrollar tabiques. Al igual que en el absceso renal, los microorganismos más frecuentes son *S. aureus* y *E. coli*. Un absceso perirrenal puede no estar comunicado con el sistema colector y, por tanto, no se observan alteraciones en el análisis de orina o el urocultivo.

La *pielonefritis xantogranulomatosa* es un tipo poco habitual de infección renal caracterizada por la presencia de inflamación granulomatosa con células gigantes y histiocitos espumosos. Puede manifestarse clínicamente como una masa renal o una infección aguda o crónica. Los cálculos renales, las obstrucciones y la infección por *Proteus* spp. o *E. coli* contribuyen al desarrollo de esta lesión, que normalmente requiere una nefrectomía total o parcial.

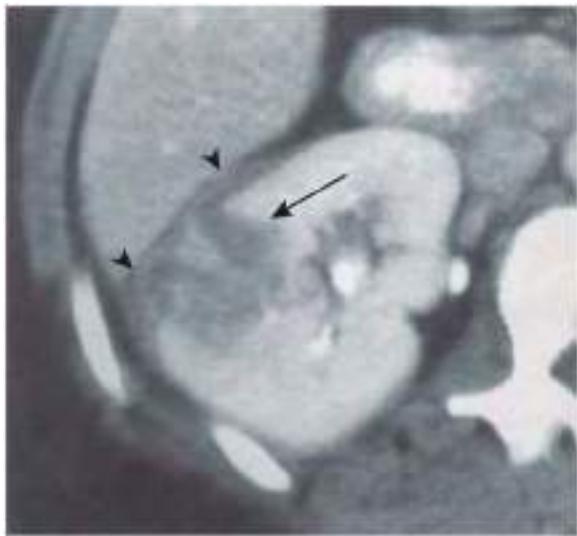


Fig. 553.2 Pielonefritis aguda con formación de una masa focal. El riñón muestra una masa redondeada heterogénea (flecha) con bordes mal definidos. Se observan también cambios inflamatorios de la grasa perirrenal adyacente y de la fascia renal (puntas de flecha). (De Haaga JR, Boll DT [eds]: CT and MRI of the whole body, 6th ed, Philadelphia 2017, Elsevier; Fig. 54-131, p. 1833.)

Cistitis

En la cistitis existe una afectación limitada a la vejiga urinaria, y se caracteriza por los siguientes síntomas: disuria, urgencia miccional, polaúriuria, dolor suprapúbico, incontinencia y, eventualmente, mal olor de la orina. La cistitis no causa fiebre alta ni da lugar a lesión renal. El mal olor de la orina no es un signo específico de una ITU.

La *cistitis hemorrágica aguda*, aunque poco habitual en niños, con frecuencia está causada por *E. coli*; también por adenovirus de los tipos 11 y 21. La cistitis por adenovirus es más frecuente en varones, se resuelve espontáneamente y la hematuriacede al cabo de unos 4 días. Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor (p. ej., por un trasplante de algún órgano sólido o de médula ósea) presentan un mayor riesgo de cistitis hemorrágica; los adenovirus y poliomavirus (como el virus JC y el virus BK) son causas importantes en sujetos inmunocomprometidos (v. cap. 301). Otros tipos raros de cistitis que pueden confundirse con una infección son la *cistitis eosinofílica* o la *cistitis intersticial*. La cistitis eosinofílica puede manifestarse por hematuria, mientras que la cistitis intersticial puede dar lugar a síntomas miccionales irritativos, pero con urocultivo negativo.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Casi todas las ITU son infecciones ascendentes. Las bacterias proceden de la flora fecal, colonizan el perineo y penetran en la vejiga a través de la uretra. En los niños no circuncidados, las bacterias proceden de la flora existente por debajo del prepucio. En algunos casos, las bacterias causantes de la cistitis ascienden hasta el riñón y causan una pielonefritis. En raras ocasiones, la infección renal puede producirse por diseminación hematogena, como en la endocarditis o en algunos recién nacidos bacteriémicos.



Fig. 553.3 Absceso renal derecho (flecha) con pared gruesa y baja densidad (30 UH). Se observa estriación inflamatoria de la grasa perirrenal. (De Haaga JR, Boll DT [eds]: CT and MRI of the whole body, 6th ed, Philadelphia, 2017, Elsevier; Fig. 54-133, p. 1834.)

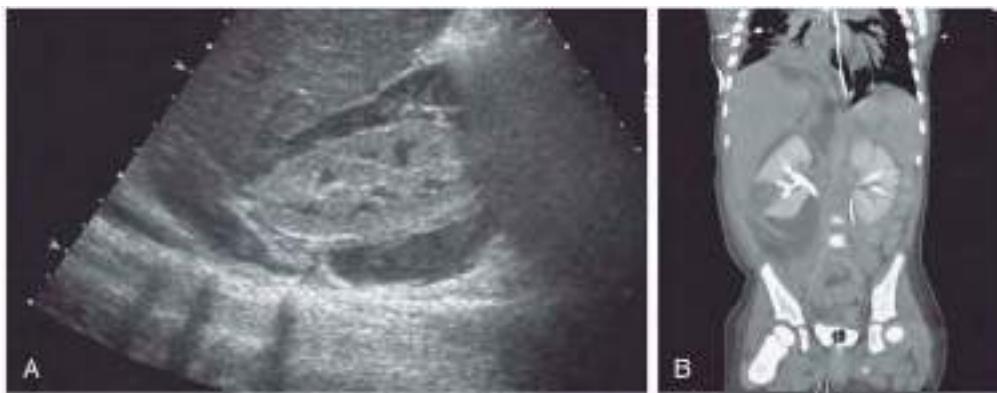


Fig. 553.4 A, Ecografía renal de una niña de 19 meses con un absceso perirrenal secundario a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. B, La TC muestra un absceso perirrenal extenso e intrarrenal focal. La paciente fue sometida a incisión y drenaje.



Fig. 553.5 Riñón con cicatrices ocasionadas por pielonefritis recurrente.

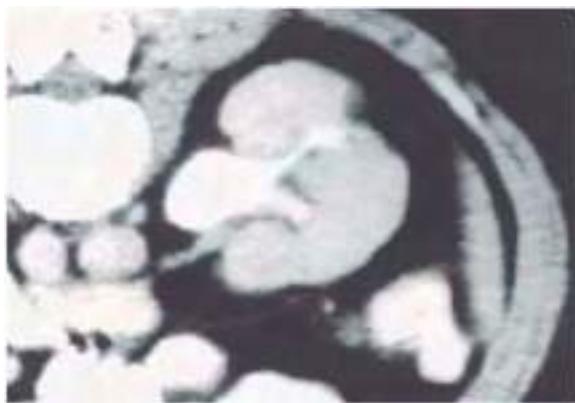


Fig. 553.6 TC que muestra un área de adelgazamiento del parénquima que corresponde a un cáliz subyacente, lo cual es característico de la formación de cicatrices pielonefríticas o de la nefropatía por reflujo.

Si las bacterias ascienden de la vejiga hacia el riñón, puede producirse una pielonefritis. Normalmente, las papilas renales simples y compuestas presentan un mecanismo antirreflujo que evita que el flujo de la orina vaya desde la pelvis renal hacia los túbulos colectores. Sin embargo, algunas papilas compuestas, que suelen ubicarse en los polos superior e inferior del riñón, permiten el reflujo intrarrrenal. Entonces, la orina infectada estimula una respuesta inmunológica e inflamatoria que puede dar lugar a una lesión renal y cicatrices (figs. 553.5 y 553.6). Los niños de cualquier edad con una ITU febril pueden presentar una pielonefritis que posteriormente puede dar lugar a la formación de cicatrices renales, pero el riesgo es mayor en los menores de 2 años.

Los factores del huésped que incrementan el riesgo de ITU se relacionan en la tabla 553.1 y en la figura 553.7. El reflujo vesicoureteral se discute en el capítulo 554. Cuando existe reflujo vesicoureteral de grado III, IV o V y se produce una ITU febril, en el 90% de los casos existe evidencia de pielonefritis aguda en la gammagrafía renal o en otros estudios de imagen. En las niñas, las ITU suelen aparecer al iniciarse el aprendizaje del control de esfínteres, como consecuencia de la disfunción vesical/intestinal que se

Tabla 553.1 Factores de riesgo de infección del tracto urinario

Sexo femenino	Estreñimiento
Varón no circuncidado	Bacterias con fimbrias P
Reflujo vesicoureteral*	Anomalías anatómicas (adherencia de labios menores)
Aprendizaje del control de esfínteres	Vejiga neurógena
Disfunción miccional	Actividad sexual
Uropatía obstructiva	Embarazo
Instrumentación uretral	
Fuentes de irritación externa (como ropa apretada, infestación por oxiuros)	

*Aumento del riesgo de pielonefritis clínica, no de cistitis.



Fig. 553.7 Factores del huésped que protegen el tracto urinario de la infección y alteraciones que potencian el establecimiento de una infección bacteriana invasiva. (De Holcomb III GW, Murphy JP, Ostlie DJ [eds]: Ashcraft's pediatric surgery, 6th ed, Philadelphia, 2014, Elsevier; Fig. 55-3, p. 735.)

produce a esa edad. El niño trata de retener la orina para mantenerse seco, pero pueden presentarse contracciones vesicales no inhibidas que impulsan la salida de orina. Las consecuencias pueden ser presión alta, flujo de orina turbulento o vaciado vesical incompleto, con lo que aumenta la probabilidad de bacteriuria. La disfunción vesical/intestinal puede aparecer en niños en edad escolar que se niegan a utilizar los cuartos de baño del colegio, generando un estado de retención urinaria. La uropatía obstructiva que da lugar a una hidronefrosis aumenta el riesgo de ITU como consecuencia de la estasis urinaria. En concreto, los pacientes que requieren cateterización estéril intermitente debido a una disfunción vesical neurógena presentan un alto riesgo de ITU, a menudo por microorganismos con más resistencias a los antibióticos. El estreñimiento con impactación fecal puede aumentar el riesgo de ITU, dado que puede provocar disfunción vesical.

La patogenia de las ITU se basa, en parte, en la presencia de pilis o fimbrias en la superficie de la bacteria. Existen dos tipos de fimbrias: I y II. Las fimbrias de tipo I se observan en la mayoría de las cepas de *E. coli*. Dado que la D-manosa puede bloquear su adherencia a las células diana, estas fimbrias se califican como sensibles a la manosa. No intervienen en la pielonefritis. La manosa no inhibe la adherencia de las fimbrias de tipo II, que son, por tanto, resistentes a la manosa. Solo algunas cepas de *E. coli*

Tabla 553.2 Sensibilidad y especificidad de los componentes del análisis de orina, de modo aislado y en combinación

PRUEBA	SENSIBILIDAD (RANGO) %	ESPECIFICIDAD (RANGO) %
Prueba de la esterasa leucocitaria	83 (67-94)	78 (64-92)
Prueba de nitrito	53 (15-82)	98 (90-100)
Prueba de la esterasa leucocitaria o prueba de nitrito positivas	93 (90-100)	72 (58-91)
Microscopia (leucocitos)	73 (32-100)	81 (45-98)
Microscopia (bacterias)	81 (16-99)	83 (11-100)
Prueba de la esterasa leucocitaria, prueba de nitrito o microscopia positiva	99,8 (99-100)	70 (60-92)

Del Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management: Clinical practice guideline. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*;128:595-610; 2011.

expresan este tipo de fimbrias. El receptor de las fimbrias de tipo II es un glucosfingolípido presente en las células uroepiteliales y en los hematíes. La fracción oligosacárida Gal 1-4 Gal constituye el receptor específico. Dado que estas fimbrias pueden ser aglutinadas por eritrocitos del grupo sanguíneo P, se denominan fimbrias P. Las bacterias con fimbrias P pueden causar pielonefritis con mayor frecuencia. El 76-94% de las cepas pielonefritogénicas de *E. coli* poseen fimbrias P, en comparación con el 19-23% de las cepas que causan cistitis.

Otros factores del huésped que aumentan el riesgo de ITU son las anomalías anatómicas que impiden una micción normal, como una adherencia de los labios menores. Esta lesión actúa como barrera y provoca micción vaginal. Una vejiga neurógena puede ocasionar ITU si existe un vaciado vesical incompleto y/o una disinergeria detrusor-esfínter, o si precisa de sondaje frecuente. En las chicas, la actividad sexual se asocia a ITU, debido a la introducción de bacterias próximas al tracto urinario, lo que puede verse favorecido en parte por la irritación de la uretra y por un vaciado vesical incompleto tras la relación sexual. La incidencia de ITU en lactantes amamantados es menor que en los alimentados artificialmente.

El primer paso de una ITU por *E. coli* es la adhesión de las bacterias al receptor de manosa en las células en paraguas, las células que recubren la vejiga. Estas células que recubren la vejiga pueden llevar a *E. coli* al interior celular, donde las bacterias se replican en un ambiente rico en nutrientes, formando comunidades bacterianas intracelulares (CBI). Dentro de las CBI, algunas *E. coli* no se dividen y se vuelven filamentosas. Parte de la defensa de la vejiga contra la infección es deshacerse de sus células de revestimiento con CBI; sin embargo, algunas CBI se liberan de la célula y repueblan la orina. Las formas filamentosas pueden evadirse del ataque de los leucocitos polimorfonucleares de la orina. Cuando se desprende el revestimiento de la vejiga, *E. coli* puede ser captada por las células de la pared de la vejiga, donde forman depósitos intracelulares inactivos (DICI, por sus siglas en inglés). Los DICI quedan completamente protegidos de los antibióticos y pueden ser una fuente de infecciones recurrentes. Gran parte de la investigación actual está intentando evitar la unión inicial de bacterias a la pared de la vejiga que puede dar lugar a CBI y DICI.

DIAGNÓSTICO

Puede sospecharse una ITU a partir de los síntomas o de los resultados de un análisis de orina, pero *debe realizarse un urocultivo para su confirmación y tratamiento adecuado*. Existen varias formas de obtener una muestra de orina, unas más fiables que otras. En los niños que controlan los esfínteres, una muestra obtenida a mitad de la micción suele ser adecuada; antes de obtener la muestra debe limpiarse el introito. En los varones no circuncidados, el prepucio debe retraerse; si el prepucio no es retráctil, la muestra puede ser poco fiable por estar contaminada con flora de la piel. Según las directrices clínicas de la American Academy of Pediatrics (AAP) para los niños de 2-24 meses, en los niños que no posean un adecuado control de los esfínteres, debe obtenerse mediante sondaje o punción suprapública. Como alternativa, puede ser útil la colocación, después de desinfectar la piel de los genitales, de una bolsa de recogida estéril, precintada y adhesiva, especialmente cuando se obtiene un análisis de orina o un cultivo negativo; el valor predictivo negativo del análisis de orina obtenido mediante una «bolsa» es del 99%. Sin embargo, un cultivo positivo puede deberse a contaminación a partir de la piel, sobre todo en niñas y en niños no circuncidados. Si está previsto iniciar el tratamiento inmediatamente después de obtener el cultivo, la muestra no debe obtenerse mediante bolsa de orina debido a la alta tasa de contaminación, a menudo por microorganismos mixtos. Por lo general, en estos casos no suele ser necesaria la realización de una punción suprapública.

Los **nitritos** y la **esterasa leucocitaria** por lo general son positivos en la orina infectada. Las bacterias generalmente necesitan 4 horas para metabolizar los nitratos a nitritos. Es posible que no se detecten nitritos en casos de ITU cuando el microorganismo no convierte los nitratos en nitritos (sobre todo el enterococo) o si el niño presenta una elevada frecuencia miccional, con lo que no hay tiempo suficiente para la conversión a nitritos (**tabla 553.2**). En lactantes febriles de menos de 60 días la presencia de piuria, nitritos o esterasa leucocitaria presentan una elevada sensibilidad y especificidad para ITU.

La **hematuria microscópica** es común en la cistitis aguda, pero la microhematuria por sí sola no debe sugerir infección del tracto urinario. Los cilindros de leucocitos en el sedimento urinario apuntan a una infección con afectación renal, pero en la práctica raramente están presentes. Si el niño se encuentra asintomático y el resultado del análisis de orina es normal, es poco probable que exista una infección urinaria. Sin embargo, si el niño presenta algún síntoma, una ITU es posible, incluso cuando el resultado de un análisis de orina sea negativo, y debe realizarse un urocultivo.

La **piuria** (leucocitos en la orina) es indicativa de infección, pero puede haber infección sin piuria; por tanto, este hallazgo sirve más como confirmación que como diagnóstico (v. **tabla 553.2**). Un recuento en el análisis de orina por encima de 3-6 leucocitos/campo de gran aumento indica infección con un índice de probabilidad de 10 en un niño sintomático. Por el contrario, puede existir piuria sin ITU. La bacteriuria asintomática también puede presentar piuria.

La **piuria estéril** (leucocitos positivos, cultivo negativo) aparece en ITU bacterianas parcialmente tratadas, infecciones virales, litiasis renal, tuberculosis renal, abscesos renales, ITU en presencia de obstrucción urinaria, uretritis por enfermedades de transmisión sexual (v. cap. 146), inflamación cercana al uréter o la vejiga (apendicitis, enfermedad de Crohn), enfermedad de Kawasaki (cap. 471.1), esquistosomiasis, neoplasias, rechazo del trasplante renal o nefritis intersticial (eosinófilos). Es importante el sembrado rápido de la muestra de orina, puesto que, si se mantiene a temperatura ambiente durante más de 60 minutos, el sobrecrecimiento de unos pocos gérmenes contaminantes puede indicar una ITU sin que la orina esté infectada. Un método fiable de conservación de la muestra de orina hasta su cultivo es mantenerla refrigerada.

Se considera que existe una ITU si el cultivo muestra más de 50.000 unidades formadoras de colonias/ml de un mismo germe (muestra de punción suprapública o sondaje) y el análisis de orina muestra piuria o bacteriuria y el niño tiene síntomas. En una muestra tomada con bolsa de orina, si el análisis de orina es patológico y el paciente tiene síntomas debe obtenerse una muestra para cultivo mediante sondaje.

En las infecciones renales agudas se observan en el hemograma leucocitosis y neutrofilia, y es frecuente la elevación de la velocidad de sedimentación globular, la procalcitonina y la proteína C reactiva. Sin embargo, todos estos hallazgos son marcadores inespecíficos de inflamación y su elevación no significa que el niño tenga una pielonefritis aguda. En la pielonefritis se ha descrito la presencia de bacteriemia en el 3-20% de los pacientes, y es más frecuente en lactantes de menos de 90 días (con frecuencia decreciente conforme aumenta la edad durante los primeros 90 días) y en cualquier niño con uropatía obstructiva. En estos grupos de alto riesgo, sobre todo si el paciente presenta aspecto de gravedad en la presentación, deben realizarse hemocultivos antes de iniciar la antibióterapia, si es posible.

En la población pediátrica de 2-24 meses, los factores de riesgo en las niñas son raza blanca, edad inferior a 12 meses, fiebre >39 °C, fiebre de duración superior a 2 días y ausencia de otra fuente de infección. Entre los factores de riesgo en los niños se encuentran el no ser de raza negra,

la fiebre >39 °C, fiebre de duración superior a 24 horas y ausencia de otra fuente de infección. La ausencia de respuesta tras 48 horas de tratamiento antibiótico apropiado, el flujo urinario escaso, la presencia de una masa suprapúbica o en el costado, la presencia de patógenos distintos a *E. coli*, la urosepsis y la elevación de la concentración de creatinina son características atípicas.

PRUEBAS DE IMAGEN

No son necesarias pruebas de imagen para establecer el diagnóstico clínico de ITU o de pielonefritis. Puede considerarse su realización si existe sospecha de nefronia lobar o absceso renal. Para ello, la ecografía es la prueba de primera línea, que probablemente mostrará un riñón agrandado con una posible masa en caso de nefronia lobar aguda o absceso renal. La TC es más sensible y específica para la nefronia lobar y mostrará, por lo general, un área en forma de cuña de menor densidad tras la administración de contraste. Se cree que el uso cada vez más frecuente de pruebas de imagen en casos de posible pielonefritis está contribuyendo al aumento de diagnósticos de nefronia lobar aguda.

TRATAMIENTO

La **cistitis aguda** debe ser tratada con prontitud para evitar una posible progresión a pielonefritis. Si los síntomas son graves, debe obtenerse una muestra de orina para su cultivo e iniciarse el tratamiento de inmediato. Si los síntomas son leves o el diagnóstico incierto, el tratamiento puede posponerse hasta conocer los resultados del cultivo, que debe repetirse si estos son dudosos. Cuando se inicia el tratamiento antes de tener los resultados del cultivo y el antibiograma, un ciclo de 3 a 5 días de tratamiento con trimetoprim-sulfametoazol (TMP-SMX) (6-12 mg TMP/kg/día divididos en dos dosis) resulta eficaz contra numerosas cepas de *E. coli*. La nitrofurantoína (5-7 mg/kg/24 h repartida en 3-4 dosis) es también eficaz y tiene la ventaja de ser activa contra gérmenes de los géneros *Klebsiella* y *Enterobacter*. La amoxicilina (50 mg/kg/24 h divididos en dos dosis) también podría ser eficaz como tratamiento inicial, pero las tasas de resistencia bacteriana son elevadas.

En las **ITU febres agudas** resulta difícil diferenciar entre los síntomas clínicos de ITU y de pielonefritis. Por ello, es razonable considerar que cuando existen síntomas sistémicos es probable que la infección haya progresado a los riñones y que el paciente deba ser tratado como una pielonefritis. En la pielonefritis es preferible un ciclo de 7-14 días de antibióticos de amplio espectro que puedan alcanzar unas concentraciones tisulares adecuadas: las vías oral y parenteral son igualmente eficaces. Los niños deshidratados, que presenten vómitos, que no puedan tomar líquidos, que sean menores de 1 mes, que sufran infecciones complicadas o en los que exista la posibilidad de una urosepsis, deben ser ingresados en un hospital para su rehidratación y tratamiento antibiótico intravenoso (i.v.). Hay que tener en cuenta los patrones locales de resistencia a antimicrobianos al escoger el tratamiento antibiótico empírico. En niños hospitalizados, el tratamiento parenteral con ceftriaxona (50-75 mg/kg/24 h, sin superar los 2 g) o cefepima (100 mg/kg/24 h cada 12 h) o cefotaxima (100-150 mg/kg/24 h divididos en 3-4 dosis) (si se dispone de ella), es una elección razonable hasta disponer de los resultados del cultivo y determinar si se puede emplear un antibiótico de menor espectro. Si en cultivos previos habían crecido microorganismos resistentes o atípicos puede ser razonable escoger otros antibióticos caso por caso.

Las cefalosporinas orales de tercera generación, como la cefixima, son tan eficaces como la ceftriaxona parenteral contra diferentes gérmenes gramnegativos distintos de *P. aeruginosa*. Algunos autores las consideran como tratamiento oral ambulatorio de elección. Puede considerarse también el uso de cefalexina, dada la creciente resistencia de los microorganismos gramnegativos a la amoxicilina. La nitrofurantoína no debe emplearse de forma rutinaria en niños con una ITU febril puesto que no alcanza unas concentraciones tisulares renales suficientes. El ciprofloxacino, una fluoroquinolona oral, es un fármaco alternativo contra gérmenes resistentes, especialmente *P. aeruginosa*, en pacientes mayores de 17 años, sin embargo, hay datos que indican que deben sopesarse los posibles efectos secundarios de las fluoroquinolonas frente a los beneficios de estos antibióticos. También se ha utilizado en niños más pequeños con ITU por *P. aeruginosa*. El levofloxacino es una quinolona alternativa con un perfil de seguridad positivo en los niños. Sin embargo, se debe tener cuidado con el empleo clínico de las fluoroquinolonas en niños, dada la posibilidad de que puedan lesionar el cartílago. En algunos niños con una ITU febril, la inyección intramuscular de una dosis inicial de ceftriaxona, seguida de un tratamiento oral con una cefalosporina de tercera generación, es eficaz. Esto podría ser especialmente útil en niños con vómitos o para dar tiempo a los familiares a obtener la medicación oral. No es necesario realizar de forma rutinaria un nuevo urocultivo tras

finalizar el tratamiento de una ITU. Los urocultivos suelen ser negativos una vez transcurridas 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico y, por tanto, los cultivos realizados durante el tratamiento son casi invariamente negativos.

Nefronia lobar aguda.

Absceso renal y absceso perirrenal

La nefronia lobar aguda se trata con los mismos antibióticos que la pielonefritis. Se recomienda mantener el tratamiento durante 14-21 días; un estudio halló más fracasos terapéuticos en el grupo con tratamiento de menor duración. Los niños con un absceso renal o perirrenal o con infección de un tracto urinario obstruido pueden requerir drenaje quirúrgico o percutáneo además de la antibioterapia y otras medidas de apoyo (v. fig. 553.4). Por lo general se intenta el drenaje percutáneo antes que una intervención quirúrgica. Se ha recomendado el drenaje percutáneo inmediato cuando el absceso sea mayor de 3-5 cm; sin embargo, algunos pacientes han sido tratados con éxito solo con antibióticos i.v. En niños en situación estable puede plantearse un ensayo con antibióticos i.v. durante 48 horas antes del drenaje quirúrgico. Los abscesos pequeños, menores de 3 cm, pueden tratarse desde el principio solo con antibióticos. Hay pocos estudios sobre antibioterapia oral en abscesos renales. Tradicionalmente, los pacientes recibían antibióticos i.v. durante 10-14 días, seguido de 2-4 semanas de antibioterapia oral dirigida frente al microorganismo causante conocido (o frente a *E. coli* y *S. aureus* si no se conocía el microorganismo). El uso cada vez mayor de antibióticos orales en otras infecciones graves (p.ej. la osteomielitis) indica que probablemente sea adecuada la transición más rápida a tratamiento oral en el absceso renal. Se ha descrito la pérdida del riñón en el 10-20% de los casos de absceso renal. Los abscesos perirrenales pueden tratarse solo con antibióticos i.v. o mediante drenaje percutáneo si son extensos y alteran la función renal. La identificación del microorganismo causal puede ser una ventaja adicional del drenaje percutáneo de los abscesos perirrenales, dado que la infección puede mantenerse aislada del sistema colector por su localización.

Otras posibles opciones terapéuticas y preventivas

Existe interés por el tratamiento probiótico, que reemplaza la flora urogenital, así como por el zumo de arándanos para prevenir las ITU. Se están empezando a realizar estudios en EE.UU con una *E. coli* no uropatógena denominada Nissle 1917, ya disponible en Europa. Estas bacterias podrían inhibir el crecimiento de otras bacterias. El zumo de arándanos podría prevenir la adhesión bacteriana y la formación de biopelículas, algo que se ha atribuido a las proantocianidinas (PAC). Por el momento no hay suficientes pruebas que justifiquen el uso de estos tratamientos para reducir las ITU.

Las principales consecuencias de la lesión renal crónica causada por la pielonefritis son la hipertensión arterial y la insuficiencia renal; cuando se detectan deben ser tratadas adecuadamente (v. caps. 472 y 550). Incluso en ausencia de lesión renal crónica, las infecciones tienen consecuencias como pérdida de jornadas escolares y laborales, síntomas molestos y exposición a antibióticos que pueden modificar el microbioma sano.

ESTUDIOS DE IMAGEN EN NIÑOS CON ITU FEBRIL

El objetivo de los estudios de imagen en niños con una ITU es identificar las anomalías anatómicas que predisponen a la infección, determinar si existe afectación renal activa y evaluar si la función renal es normal o se encuentra alterada.

Existen dos abordajes *históricos* para los estudios de imagen, el tradicional «de abajo hacia arriba» y el «de arriba hacia abajo».

1. El método «de abajo hacia arriba» consistía en una ecografía renal más una cistouretrografía miccional; este abordaje identifica alteraciones del tracto urinario superior e inferior, como refljo vesicoureteral, disfunción vesical-intestinal y alteraciones vesicales, como el divertículo paraureteral.
2. El abordaje «de arriba abajo» intentó reducir el número de exploraciones mediante CUMS. Comienza con una gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) para identificar áreas de afectación pielonefítica aguda, denominada **pielonefritis aguda** (fig. 553.8). La gammagrafía con DMSA en los niños más pequeños por lo general requiere sedación. En la exploración con DMSA, las áreas involucradas del riñón son hipocaptantes y el riñón se encuentra agrandado. Aproximadamente el 50% de los niños con una ITU febril presentan una gammagrafía con DMSA

positiva; la proporción de pielonefritis aguda es del 80-90% en los casos con dilatación por reflujo (grados III, IV, V). Aproximadamente en el 50% de los niños con una gammagrafía positiva se forman cicatrices renales en las áreas de pielonefritis aguda. Si la gammagrafía con DMSA es positiva se ha de llevar a cabo una CUMS ([fig. 553.9](#)), porque el 90%

de los niños con reflujo presenta una gammagrafía positiva con DMSA. Si se detecta reflujo, el tratamiento se basará en la percepción del riesgo a largo plazo de dicho reflujo para el niño (v. cap. 554).

El protocolo de la AAP recomienda una ecografía inicial de los riñones, los uréteres y la vejiga en niños de 2 a 24 meses con un primer episodio de ITU. La CUMS está indicada solo si la ecografía muestra hidronefrosis, cicatrices u otros hallazgos sugestivos de reflujo o uropatía obstructiva, o si el paciente presenta otros hallazgos atípicos. Además, recomiendan CUMS si el niño tiene una ITU febril recurrente ([tabla 553.3](#)). Esta recomendación que restringe el uso de la CUMS da gran importancia a la educación de los padres para que consulten de nuevo en caso de nuevos episodios de fiebre, de modo que el niño pueda ser evaluado rápidamente si presenta ITU febril recurrente. La tasa de cicatrización renal aumenta entre el segundo y el tercer día de fiebre; por ello son muy importantes la evaluación rápida y el tratamiento adecuado de las ITU recurrentes. El riesgo de cicatrización también aumenta con el número de episodios de pielonefritis y con el grado de reflujo.

Las pautas de la AAP solo abordan las infecciones febres en niños de 2 a 24 meses de edad. Fuera de este rango de edades las decisiones, siempre que sea posible, deberían ser tomadas de forma compartida con los padres o tutores y el niño, dada la incomodidad causada por la realización de pruebas de imagen, la existencia de otras causas de infección en niños mayores de 2 años y la ausencia de pautas terapéuticas claras para el tratamiento del reflujo con esta edad.

En los niños con antecedentes de cistitis (disuria, tenesmo, polaquiuria, dolor suprapúbico), las pruebas de diagnóstico por imagen suelen ser innecesarias, pero es importante valorar y tratar la disfunción vesical e intestinal. Esta evaluación se recomienda también en caso de infecciones recurrentes del tracto urinario superior.

La recomendación de la AAP ha resultado en una disminución importante en el número de CUMS practicadas. Sin embargo, la comunidad urológica pediátrica ha criticado ampliamente esta recomendación, y se necesitan estudios prospectivos antes de determinar si debe adoptarse. Algo que preocupa es que muchos médicos de atención primaria puedan adoptar de modo general estas recomendaciones para *todos* los niños, cuando fueron dirigidas a niños de 2 a 24 meses. Además, existe la preocupación de que la premisa sobre la cual se hicieron las recomendaciones de la AAP fue que la profilaxis no reducía la frecuencia de las ITU; sin embargo, la Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) mostró una reducción significativa de ITU febres en los niños con profilaxis por reflujo. No obstante, dado que las tasas de cicatrización renal no se modificaron en los que recibieron profilaxis, la AAP reafirmó estas recomendaciones en 2016.

De modo similar, en 2007 se publicaron las directrices del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, Reino Unido) sobre el diagnóstico y manejo de las ITU ([tabla 553.4](#)). Estas recomendaciones agrupan a los niños en 3 conjuntos: <6 meses, entre 6 meses y 3 años y >3 años. Se recomienda una ecografía inicial en niños menores de 6 meses y una CUMS solo en niños menores de 6 meses sin características atípicas (que no sea *E. coli*, antecedentes familiares relevantes), ITU recurrente o alteraciones en la ecografía. En niños de 6 meses a 3 años se recomiendan una ecografía y una CUMS en pacientes con características atípicas o con ITU recurrente. No se recomienda ninguna prueba de diagnóstico por la imagen en los primeros episodios de ITU típica en este grupo de edad. Estas recomendaciones son muy controvertidas debido a que la metodología no se basa en pruebas sino en la opinión de expertos. Además, no se ha evaluado retrospectivamente o prospectivamente el potencial de este enfoque para

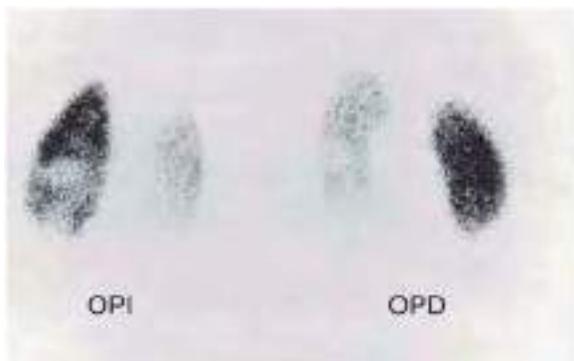


Fig. 553.8 Gammagrafía renal con DMSA en la que se observan áreas bilaterales de hipocaptación indicativas de pielonefritis aguda y cicatrices renales. OPI, proyección oblicua posterior izquierda; OPD, oblicua posterior derecha.



Fig. 553.9 Reflujo intrarrrenal. Cistouretrografía miccional en un lactante varón con antecedentes de infección del tracto urinario. Obsérvese el reflujo vesicoureteral derecho con dilatación ureteral, con opacificación del parénquima renal indicativa de reflujo intrarrrenal.

Tabla 553.3 Recomendaciones sobre directrices para la evaluación diagnóstica de lactantes con infección febril del tracto urinario

DIRECTRIZ	ECOGRAFÍA	CUMS	GAMMAGRAFÍA TARDÍA CON DMSA
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*	(V. tabla 553.4)		
American Academy of Pediatrics	Sí	Si ecografía anormal o recurrencia febril	No
Italian Society for Paediatric Nephrology (ISPNA)	Sí	Si ecografía anormal o si existen factores de riesgo [†]	Si RVU o ecografía anormal

*Dilatación del tracto urinario superior en la ecografía, flujo urinario escaso, infección por microorganismos distintos a *E. coli* o antecedentes familiares de reflujo vesicoureteral.

[†]Alteraciones ecográficas prenatales del tracto urinario fetal, antecedentes familiares de reflujo, septicemia, insuficiencia renal, varones menores de 6 meses, probabilidad de que la familia sea incumplidora, vaciado vesical incompleto, ausencia de respuesta clínica al tratamiento antibiótico apropiado en 72 horas o infección por microorganismos distintos a *E. coli*.

CUMS, cistouretrografía miccional; DMSA, ácido dimercaptosuccínico; RVU, reflujo vesicoureteral.

Tabla 553.4

Programa de estudios de imagen recomendados en niños con infección del tracto urinario

EDAD DEL NIÑO Y PRUEBAS	TIPO DE INFECCIÓN		
	RESPONDE BIEN AL TRATAMIENTO EN 48 h	INFECCIÓN ATÍPICA	INFECCIÓN RECURRENTE
NIÑOS MENORES DE 6 MESES			
Ecografía durante la infección aguda	No	Sí	Sí
Ecografía a las 6 semanas de la infección	Sí	No	No
Gammagrafía con DMSA 4-6 meses después de la infección aguda	No	Sí	Sí
Cistogramas miccionales	Considérela si la ecografía es anormal	Sí	Sí
NIÑOS DE 6 MESES A 3 AÑOS			
Ecografía durante la infección aguda	No	Sí	No
Ecografía a las 6 semanas de la infección	No	No	Sí
Gammagrafía con DMSA 4-6 meses después de la infección aguda	No	Sí	Sí
Cistogramas miccionales	No	No de rutina, considérelos si existe dilatación en la ecografía, flujo urinario escaso, infección por microorganismos distintos a <i>E. coli</i> o antecedentes familiares de reflujo vesicoureteral	
NIÑOS MAYORES DE 3 AÑOS			
Ecografía durante la infección aguda	No	Sí	No
Ecografía a las 6 semanas de la infección	No	No	Sí
Gammagrafía con DMSA 4-6 meses después de la infección aguda	No	Sí	Sí
Cistogramas miccionales	No	No	No

DMSA, ácido dimercaptosuccínico.

Adaptada del National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment, and long-term management. NICE clinical guidelines, no. 54. London, 2007, RCOG Press, Tables 6-13, 6-14, and 6-1.

identificar uropatologías significativas. Existen datos de que un número significativo de niños con uropatología no se habrían diagnosticado con estas directrices.

PREVENCIÓN DE RECURRENCIAS

En un niño con ITU recurrente es conveniente identificar los factores predisponentes. La disfunción intestinal y vesical es un factor contribuyente muy importante a la recurrencia de las ITU y una de las principales razones del aumento de ITU en la época del aprendizaje del control de esfínteres. Algunos niños con ITU pueden sufrir también estreñimiento (v. cap. 358.1). La modificación conductual con tratamiento del estreñimiento del modo descrito en el capítulo 558 suele ser eficaz. La primera ITU proporciona al pediatra una oportunidad para investigar sobre la presencia de estreñimiento. Los criterios de Roma III para el estreñimiento definen el estreñimiento según cada grupo de edad pediátrica.

La **disfunción vesical**, puesta de manifiesto por urgencia, escapes de orina y, sobre todo, la «reverencia de Vincent» (la niña se acuclilla sobre sus talones en respuesta a una contracción vesical no inhibida) puede predisponer a la ITU.

En niños que ya van solos al baño, la anamnesis minuciosa y los estudios urodinámicos con medición de volúmenes residuales posmicturales pueden ser útiles para identificar niños con disfunción vesical que pueda favorecer las ITU. La contracción del suelo pélvico durante la micción a veces puede observarse en una CUMS como una uretra en peonza (fig. 553.10). La ecografía puede documentar orina residual y a veces una pared vesical engrosada. La urodinámica puede mostrar un chorro intermitente con aumento de actividad de los músculos del suelo pélvico.

El estudio RIUVR fue un ensayo aleatorizado de profilaxis con TMP-SMX en pacientes con antecedentes de ITU y diagnosticados de RVU. Aunque la tasa de recurrencia de las ITU disminuyó a la mitad, de un 30% en el grupo que no recibió profilaxis al 15% en los que sí la recibieron, las tasas de cicatrización renal fueron iguales en ambos grupos. Además, la tasa de ITU por microorganismos resistentes aumentó en el grupo que recibió profilaxis. En resumen, aunque el empleo de profilaxis puede reducir las tasas de recurrencia, el aumento de la resistencia antibiótica, la necesidad de una medicación diaria en los niños y la ausencia de cambios respecto a cicatrización renal impiden dar recomendaciones firmes sobre la profilaxis. La AAP no recomienda el uso rutinario de profilaxis antibiótica en niños con un primer episodio de pielonefritis con un tracto urinario anatómicamente normal. Los trastornos urológicos que pueden provocar ITU recurrentes



Fig. 553.10 Esta CUMS muestra contracción del suelo pélvico y del esfínter externo durante el vaciado, que provocan dilatación de la uretra posterior y reflujo bilateral.

y que se podrían beneficiar de la profilaxis antibiótica a largo plazo son la vejiga neurógena, la estasis y la obstrucción del tracto urinario, el RVU grave (v. cap. 554) y los cálculos urinarios.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 554

Reflujo vesicoureteral

Jack S. Elder

El **reflujo vesicoureteral** (RVU) se define como el flujo retrógrado de orina desde la vejiga hasta el uréter y el riñón. El uréter se une normalmente a la vejiga en dirección oblicua entre la mucosa vesical y el músculo detrusor, creando un mecanismo valvular que evita el RVU (fig. 554.1). El RVU se produce cuando el túnel submucoso entre la mucosa y el músculo detrusor es corto o no existe. El RVU suele ser congénito, aparece a menudo con carácter familiar y afecta al 1-2% de los niños. El RVU se encuentra presente en alrededor del 30% de las mujeres que han sufrido una infección del tracto urinario y en el 5-15% de los lactantes con hidronefrosis prenatal.

El RVU predispone a la infección del riñón (pielonefritis) al facilitar el transporte de bacterias desde la vejiga hasta las vías urinarias altas (v. cap. 553). La reacción inflamatoria provocada por una pielonefritis puede dar lugar a lesiones renales o a la formación de cicatrices, lo que también se denomina **lesión renal relacionada con reflujo o nefropatía por reflujo**. Entre los niños con **infección del tracto urinario** (ITU) febril, aquéllos con RVU son tres veces más propensos a desarrollar daño renal que los niños sin RVU. La extensa formación de cicatrices altera la función renal y puede dar lugar a hipertensión mediada por renina (v. cap. 472), insuficiencia renal o nefropatía terminal (v. cap. 550), alteración del crecimiento y morbilidad durante el embarazo. Las cicatrices relacionadas con el reflujo pueden encontrarse presentes al nacimiento o producirse en ausencia de infección si existe una descoordinación vesicoesfinteriana significativa durante el vaciado.

En el pasado se estimó que la nefropatía por reflujo causaba el 15-20% de los casos de nefropatía terminal en niños y adultos jóvenes. Gracias a la mayor atención prestada al tratamiento de las ITU y a una mejor comprensión del RVU, la enfermedad renal terminal secundaria a nefropatía por reflujo es poco frecuente. La nefropatía por reflujo sigue siendo una causa frecuente de hipertensión en niños. El RVU en ausencia de infección o de elevación de la presión vesical (p. ej., vejiga neurógena o válvulas uretrales posteriores) raramente produce lesión renal.

CLASIFICACIÓN

La gravedad del RVU se valora en un grado de I a V según la International Reflux Study (IRS) Classification, que se basa en el aspecto de las vías urinarias en la cistouretrografía miccional (CUMS) (figs. 554.2 y 554.3). Cuanto mayor es el grado de RVU, mayor es la probabilidad de lesión renal. La gravedad del RVU es una indicación indirecta del grado de alteración de la unión vesicoureteral.

El RVU puede ser primario o secundario (tabla 554.1). La disfunción vesical-intestinal puede empeorar el RVU preexistente si existe una unión vesicoureteral con insuficiencia parcial. En los casos más graves, el RVU hacia las vías urinarias altas es tan intenso que se produce una hiperdistensión vesical. Esta alteración, denominada **síndrome megauréter-megavejiga**, se produce principalmente en varones y puede ser unilateral o bilateral

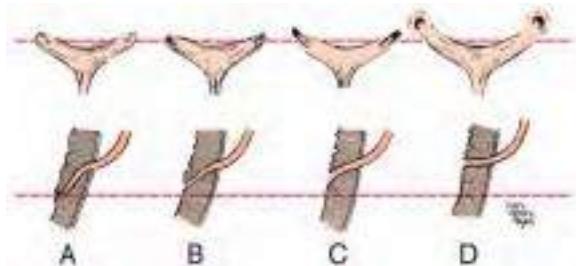


Fig. 554.1 Configuración normal y anómala de los orificios uretrales. De izquierda a derecha se observa un desplazamiento lateral progresivo de los orificios uretrales y un acortamiento de los túneles intramurales. Arriba, Aspecto endoscópico. Abajo, Visión sagital del uréter intramural.

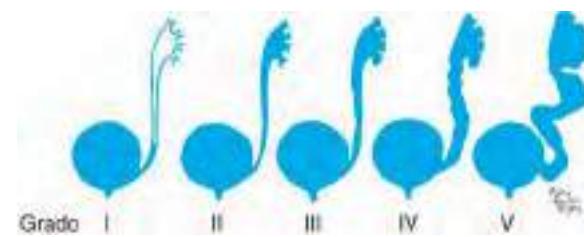


Fig. 554.2 Valoración del grado de reflujo vesicoureteral. Grado I: RVU en un uréter no dilatado. Grado II: RVU en el sistema colector superior, sin dilatación. Grado III: RVU en un uréter dilatado y/o embotamiento de los fórnices caliciales. Grado IV: reflujo en un uréter muy dilatado. Grado V: RVU intenso, con gran dilatación y tortuosidad ureterales y pérdida del perfil papilar.



Fig. 554.3 Cistouretrografía miccional que muestra un reflujo vesicoureteral derecho de grado IV.

Tabla 554.1 Clasificación del reflujo vesicoureteral

TIPO	CAUSA
Primario	Insuficiencia congénita del mecanismo valvular de la unión vesicoureteral
Primario asociado a otras malformaciones de la unión vesicoureteral	Duplicación ureteral Ureterocele con duplicación Ectopia ureteral Divertículos parauretrales
Secundario al aumento de la presión intravesical	Vejiga neurógena Disfunción vesical no neurógena Obstrucción de la salida de la vejiga
Secundario a procesos inflamatorios	Cistitis bacteriana grave Cuerpos extraños Cálculos vesicales Cistitis clínica
Secundario a procedimientos quirúrgicos que afectan a la unión vesicoureteral	Cirugía



Fig. 554.4 Cistouretrografía miccional en un recién nacido varón con síndrome megauréter-megavejiga. Obsérvese la intensa dilatación uretal debida al reflujo vesicoureteral de alto grado. Hay una importante distensión vesical. No existía obstrucción uretral ni disfunción neurológica.

(fig. 554.4). En estos casos, la reimplantación de los uréteres en la vejiga para corregir el RVU resuelve el problema.

Se cree que el RVU (idiopático) es un rasgo hereditario con un patrón autosómico dominante con penetrancia variable. Aproximadamente, el 35% de los hermanos de niños con RVU también lo tiene, y se observa en casi la mitad de los hermanos recién nacidos. La probabilidad de que uno de los hermanos presente RVU es independiente del grado de RVU o del sexo del niño índice. Aproximadamente, el 12% de los hermanos asintomáticos con RVU presenta indicios de cicatrices renales. Por otra parte, en las mujeres con antecedentes de RVU, el 50% de su descendencia también lo presenta. El Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel de la American Urological Association recomienda realizar una CUMS o una cistografía isotópica a los hermanos de pacientes con RVU si existe evidencia de alteraciones renales corticales o asimetría renal en la ecografía, o si el hermano tiene antecedentes de ITU. De lo contrario, el cribado es opcional. Se puede sospechar RVU cuando en la ecografía prenatal se observe hidronefrosis o ureterohidronefrosis. El RVU primario es poco frecuente en afroamericanos.

Aproximadamente, 1 de cada 125 niños presenta una **duplicación** de las vías urinarias altas, con la presencia de dos uréteres en lugar de uno. La duplicación puede ser parcial o completa. En la duplicación parcial, los uréteres se unen por encima de la vejiga y existe un orificio ureteral único. En la duplicación completa, la unión del uréter del polo inferior a la vejiga es superior y lateral a la del uréter del polo superior. El mecanismo valvular del uréter del polo inferior con frecuencia es marginal y se produce RVU en el uréter inferior hasta en el 50% de los casos. En algunas personas se produce RVU tanto en el sistema inferior como en el superior (fig. 554.5). Junto a la duplicación, algunos pacientes presentan un uréter ectópico; en tales casos, el uréter del polo superior drena fuera de la vejiga (v. caps. 555; y figs. 555.6 y 555.7). Si el uréter ectópico drena en el cuello vesical, suele presentar obstrucción y reflujo. Las duplicaciones también son frecuentes en niños con un ureterocele, que es la dilatación quística de la porción intramural del uréter distal. Estos pacientes a menudo presentan RVU en el uréter asociado del polo inferior o en el uréter contralateral. Además, el RVU también aparece generalmente cuando el uréter penetra a través de un divertículo vesical (fig. 554.6).

En niños con **vejiga neurógena**, como ocurre en el mielomeningocele (v. caps. 557 y 609.4), la agenesia sacra y en muchos casos de imperforación anal alta, existe RVU al nacer en el 25% de los casos. El RVU se observa en el 50% de los niños con válvulas uretrales posteriores. El RVU acompañado de presión intravesical alta (como en la descoordinación detrusor-esfínter o en la obstrucción de la salida de la vejiga) puede ocasionar lesiones renales, debido a la transmisión de la elevación de la presión intravesical a las vías urinarias superiores, incluso en ausencia de infección.

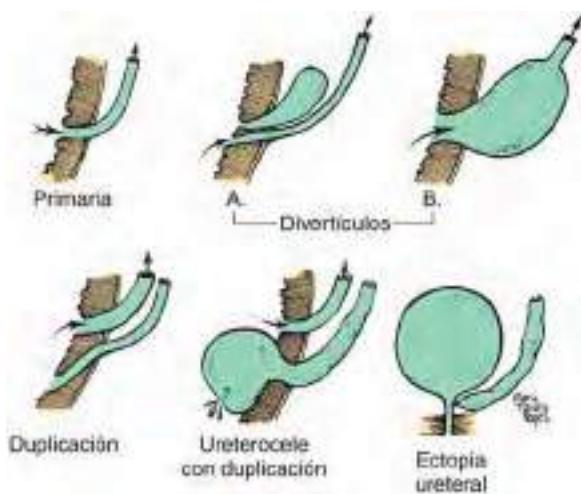


Fig. 554.5 Diferentes alteraciones anatómicas de la unión vesicoureteral que se acompañan de reflujo vesicoureteral.



Fig. 554.6 RVU y divertículo vesical. La cistouretrografía miccional muestra un reflujo vesicoureteral izquierdo y un divertículo paraureteral.

El RVU primario se observa asociado a diversas anomalías congénitas graves de las vías urinarias. De los niños con un riñón multiquístico displásico o agenesia renal (v. cap. 552), el 15% presenta RVU en el riñón contralateral, y el 10-15% de los niños con una obstrucción de la unión pieloureteral presenta RVU en el riñón hidronefrótico o en el contralateral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El RVU suele descubrirse durante el estudio de una ITU (v. cap. 553). En tales casos, el 80% de los que presentan reflujo son niñas, y la media de edad en el momento del diagnóstico es de 2-3 años. En otros niños, la CUMS se realiza durante el estudio de una disfunción vesical-intestinal, insuficiencia renal, hipertensión u otro proceso en el que se sospechen alteraciones de las vías urinarias. El RVU primario también puede descubrirse durante el estudio de una hidronefrosis prenatal. En esta población, el 80% de los niños afectados son varones, y el grado de RVU suele ser mayor que en las niñas en las que el RVU se diagnostica a partir de una infección urinaria. La ITU puede ser sintomática, un cuadro febril aislado o, con mayor frecuencia, un cuadro febril sintomático (dolor abdominal, disuria). En el 50% de los niños con reflujo e ITU puede existir un cuadro de disfunción vesical e intestinal (estreñimiento).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del RVU requiere el sondaje de la vejiga, la instilación de una solución que contenga contraste yodado o un fármaco radiactivo y el estudio radiológico de las vías urinarias bajas y altas: una CUMS o una cistografía isotópica, respectivamente. Se obtienen imágenes de la vejiga y las vías urinarias altas durante el llenado vesical y la micción. El RVU que aparece durante el llenado de la vejiga se denomina de *baja presión*; el que se produce durante la micción se denomina de *alta presión*. El RVU en niños con RVU de baja presión es menos probable que se resuelva espontáneamente que el reflujo de los niños que solo presentan RVU de alta presión. La radiación durante la cistografía isotópica es significativamente menor comparada con la CUMS con contraste. La CUMS con contraste de baja dosis de radiación proporciona más información anatómica, como la demostración de un doble sistema colector, un uréter ectópico, un divertículo paraureteral (vesical), la obstrucción de la salida de la vejiga en niños varones, una estasis de vías urinarias altas y signos de disfunción miccional como una uretra «en peonza» en las niñas. La valoración del grado de RVU se basa en el aspecto de las vías urinarias en la CUMS con contraste y el grado elegido es el grado máximo observado durante el estudio. Para el estudio de seguimiento hay quien prefiere la cistografía isotópica, ya que provoca una menor radiación (fig. 554.7), aunque puede resultar complicado determinar si se ha modificado la gravedad del RVU y el sistema de clasificación para el estudio isotópico es diferente de la clasificación estándar IRS.

Como consecuencia del sondaje, la cistografía puede resultar psíquica o emocionalmente traumática para los niños. La preparación adecuada por parte de sus cuidadores, terapeutas especialistas en «Child Life» o la administración de midazolam oral o nasal (para conseguir su sedación y

amnesia) o de propofol antes del estudio pueden hacer que se tolere mejor la experiencia.

Existe una técnica de detección del reflujo sin sondaje, llamada cistografía indirecta, que requiere la administración intravenosa de un fármaco radiactivo que se excreta por los riñones. Se debe esperar a su excreción en la vejiga para tomar imágenes de las vías urinarias bajas mientras el paciente orina. Esta técnica solo detecta el 75% de los casos de RVU. En la ecocistouretrografía miccional, una técnica que evita la radiación del paciente, se instila un medio de contraste ecopotenciador que se administra mediante un sondaje uretral. Los riñones se visualizan mediante ecografía para determinar si alguno de los materiales refluye. Esta técnica se utiliza en investigación.

Una vez que el RVU se ha diagnosticado es importante evaluar las vías urinarias altas. El objetivo del estudio de imagen de las vías urinarias altas es valorar la presencia de cicatrices renales y de anomalías asociadas de las vías urinarias. El estudio de imagen renal habitualmente se realiza mediante ecografía renal y/o gammagrafía renal (fig. 554.8; v. cap. 553).

Deben evaluarse las posibles **disfunciones vesicales e intestinales** (también denominadas DVI), como la urgencia, la frecuencia, la incontinencia diurna, la micción frecuente o una combinación de ellas (v. cap. 553). Los niños con vejiga hiperactiva suelen someterse a un régimen de modificación de la conducta mediante micciones programadas, tratamiento del estreñimiento y, en ocasiones, tratamiento con anticolinérgicos.

Después del diagnóstico, debe realizarse un seguimiento del peso, la talla y la presión arterial del niño. Si el estudio de imágenes de las vías urinarias altas muestra la presencia de cicatrices renales, debe determinarse el nivel de creatinina sérica. Debe evaluarse la presencia de infección urinaria o proteinuria.

EVOLUCIÓN NATURAL

La incidencia de cicatrices renales relacionadas con el reflujo aumenta con el grado de RVU. A medida que la vejiga crece y madura, el RVU con frecuencia mejora o desaparece. Es más probable que se resuelvan los RVU de menor grado que los de mayor grado. En los RVU de grado I y II, la probabilidad de resolución es similar, independientemente de la edad en el momento del diagnóstico o de si es unilateral o bilateral. En los de grado III, una menor edad en el momento del diagnóstico y la presencia de RVU unilateral suelen asociarse con una mayor frecuencia de resolución espontánea (fig. 554.9). El RVU de grado IV bilateral es mucho menos probable que se resuelva que cuando es unilateral. El RVU de grado V no suele resolverse espontáneamente. La edad promedio de resolución del RVU es de 6 años. Las DVI y el RVU de grados III-IV son los factores de riesgo más habituales para las ITU febres recurrentes y para la aparición de nuevas cicatrices renales.

No es habitual que el RVU estéril cause lesión renal en ausencia de infección, pero, en casos de RVU de alta presión, como en niños con válvulas uretrales posteriores, vejiga neurógena y vejiga neurógena no neurógena (es decir, **síndrome de Hinman**), un RVU de orina estéril puede provocar lesiones renales importantes. Los niños con RVU de grado alto que adquieren una ITU corren un riesgo importante de pielonefritis aguda y recurrente y formación de nuevas cicatrices renales (v. fig. 554.8).

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son prevenir la pielonefritis, las lesiones renales por RVU y otras complicaciones del mismo. El tratamiento médico se basa en que el RVU suele resolverse con el tiempo y en que, si se pueden prevenir



Fig. 554.7 Cistografía isotópica que muestra un RVU bilateral.



Fig. 554.8 A, Cistouretrografía miccional (CUMS) en una niña de 3 años con dos infecciones febres del tracto urinario, que muestra RVU bilateral de grado III. B, A los 5 años, se repite la CUMS, que muestra un empeoramiento del RVU y dilatación calicial, lo que indica la presencia de cicatrices renales. C, A los 11 años, la paciente ha desarrollado hipertensión mediada por renina. La gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) muestra un RVU significativo con cicatrices renales.

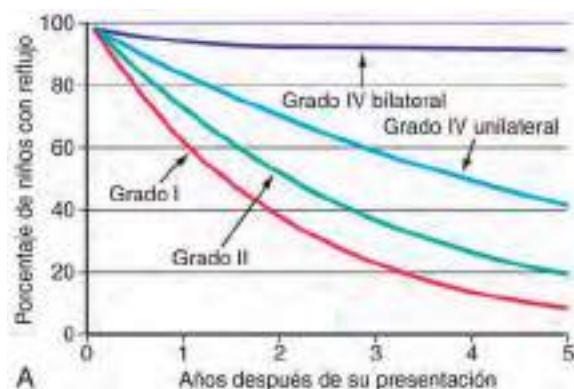


Fig. 554.9 A, Probabilidad porcentual de persistencia del RVU, de grados I, II y IV, 1-5 años después de su presentación. B, Probabilidad porcentual de persistencia del RVU de grado III según la edad en el momento de su presentación, 1-5 años después de esta. (De Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr, et al: *Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children*, J Urol 157:1846-1851;1997.)

las ITU, la morbilidad o las complicaciones del RVU pueden evitarse sin necesidad de cirugía. El tratamiento médico consiste en la observación con modificaciones conductuales o las modificaciones conductuales con profilaxis antimicrobiana en algunos pacientes. El tratamiento quirúrgico se basa en que, en ciertos niños, el RVU prolongado ha causado o representa un riesgo importante de causar lesiones renales u otras complicaciones relacionadas con el RVU, y en que la eliminación del RVU reduce al mínimo la probabilidad de tales problemas. El tratamiento del RVU debe individualizarse en función de los factores de riesgo particulares de cada paciente.

Observación

En los niños sometidos a observación, el énfasis terapéutico se dirige a minimizar el riesgo de ITU mediante la modificación conductual. Estos métodos incluyen la micción programada durante el día, asegurar que las defecaciones sean regulares, aumentar la ingesta de líquidos, evaluar periódicamente que el vaciado vesical es satisfactorio y la valoración y el tratamiento sin retraso de las ITU, especialmente de las febriles. Este abordaje es más apropiado en niños con RVU de grado I y II, y quizás para niños mayores con RVU persistente y riñones normales que no hayan sufrido pielonefritis clínica.

Profilaxis antimicrobiana

En el pasado se recomendó la profilaxis antimicrobiana diaria como abordaje inicial en la mayoría de los niños con RVU. En la actualidad, muchas familias expresan preocupación sobre la seguridad y el beneficio de la profilaxis. Además, como resultado de varios ensayos clínicos prospectivos, el beneficio de la profilaxis ha sido cuestionado en los niños con RVU. El riesgo de ITU recurrente es más elevado en los pacientes con reflujo de grado III o IV, en aquéllos con disfunción vesical e intestinal y en aquéllos cuya primera ITU asociada a reflujo fue febril en vez de un cuadro sintomático sin fiebre. La profilaxis antibiótica tras una ITU asociada a reflujo disminuye el riesgo de ITU recurrente, pero podría aumentar el riesgo de aparición de bacterias resistentes. En un estudio, la profilaxis antibiótica redujo el riesgo de nuevas cicatrices renales en los niños con reflujo de grado III o IV, mientras que en otro estudio más extenso, la profilaxis antibiótica no influyó sobre la incidencia de cicatrices renales nuevas en aquellos pacientes con reflujo grave (aproximadamente en el 10% de los casos aparecieron nuevas cicatrices a pesar de la profilaxis).

Cirugía

La finalidad del tratamiento quirúrgico es la reducción del riesgo de ITU febril por RVU prolongado y por los tratamientos no quirúrgicos (observación o profilaxis con estudios de seguimiento). El RVU puede corregirse a través de una incisión inguinal o abdominal baja (abierta), mediante laparoscopia (con o sin ayuda robótica) o endoscópicamente con inyección subureteral de una sustancia de relleno.

El tratamiento con cirugía abierta consiste en modificar la unión vesicoureteral anómala para crear una relación de 4:1 a 5:1 entre la longitud del uréter intramural y el diámetro del uréter. La intervención puede realizarse tanto desde fuera como desde dentro de la vejiga. Cuando el RVU se asocia a una dilatación ureteral grave (es decir, megauréter), el uréter debe ser estrechado o reducido a un tamaño más normal para lograr que el túnel intramural presente una relación longitud:ancho menor y un extremo de la vejiga debe sujetarse al tendón del psoas, lo que se denomina *fijación al*

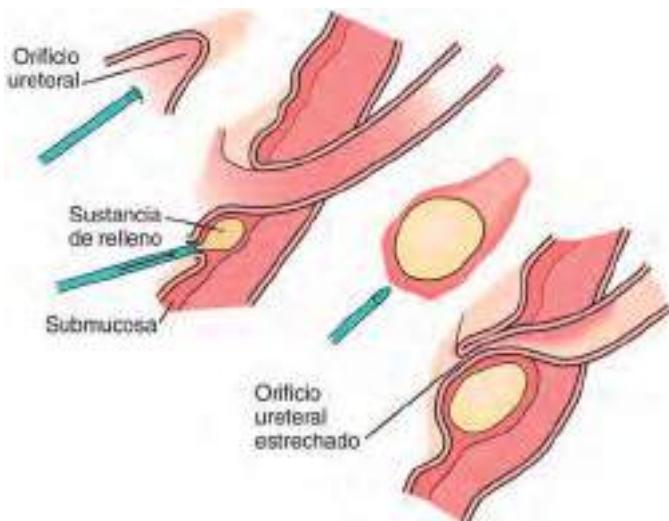
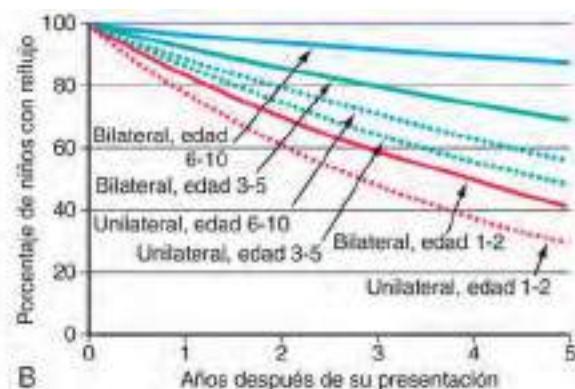


Fig. 554.10 Corrección endoscópica del RVU. Se inserta una aguja a través del cistoscopio en el plano submucoso profundo por debajo del orificio ureteral y se inyecta una sustancia de relleno que crea una válvula que evita el RVU. (Adaptada de Ortenberg J: Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children. Urol Clin North Am 25:151-156;1998.)

psoas. La mayoría de los niños pueden ser dados de alta 1-2 días después de la cirugía. Si hay una reducción importante de la función del riñón afectado por el reflujo, está indicada la nefrectomía o la nefroureterectomía. Los abordajes mínimamente invasivos con reimplantación ureteral laparoscópica o laparoscópica con ayuda robótica han sido estudiados y se han observado resultados favorables, aunque inferiores a los logrados con la cirugía abierta.

La tasa de éxito de la reimplantación ureteral convencional en niños con RVU primario de grados I-IV es >95-98%. En un 2% el RVU persiste, y el 1% presenta una obstrucción ureteral que requiere corrección. La tasa de éxito es tan alta que muchos urólogos pediátricos no realizan una CUMS postoperatoria a no ser que el niño desarrolle una pielonefritis clínica. En el RVU de grado V, la tasa aproximada de éxito es del 80%. En reflujos de grados más bajos, el fracaso de la reimplantación es más probable en niños que presentan una disfunción vesical-intestinal no diagnosticada. En los niños con RVU secundario (válvulas uretrales posteriores, vejiga neurógena), la tasa de éxito es algo menor que en los niños con RVU primario. El riesgo de pielonefritis en niños con RVU de grado III o IV es significativamente menor después de la corrección quirúrgica abierta en comparación con el tratamiento médico. La reparación quirúrgica no revierte la cicatrización renal ni conlleva una mejoría de la función renal.

La técnica de reparación endoscópica del RVU requiere la inyección mediante cistoscopia de una sustancia de relleno inmediatamente por debajo del orificio ureteral, que crea una válvula eficaz (figs. 554.10 y 554.11).

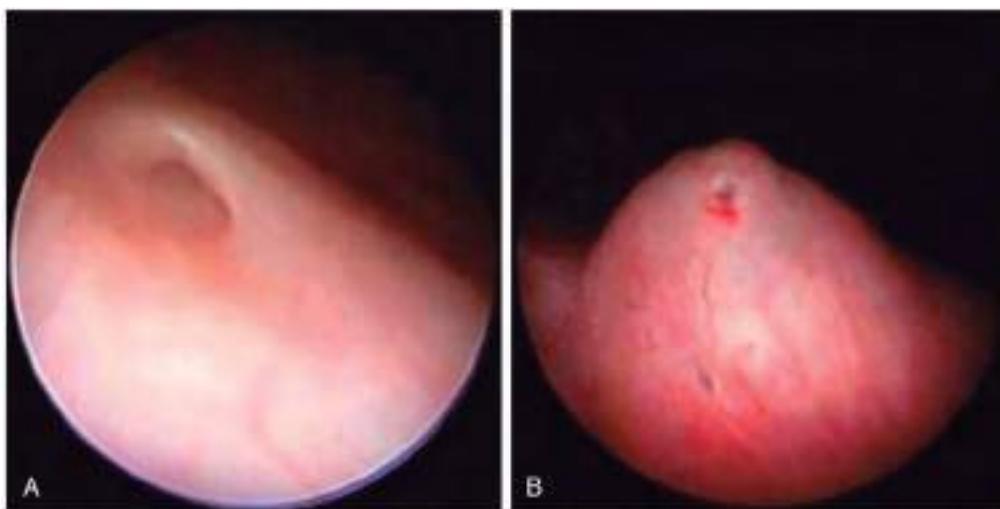


Fig. 554.11 A, Aspecto endoscópico de un caso de reflujo vesicoureteral derecho. B, Aspecto del mismo uréter tras la inyección subureteral de microesferas de dextrano.

En 2001, la FDA aprobó el uso de un material biodegradable, microesferas de dextrano en una suspensión de ácido hialurónico (Dx-AH), para la inyección subureteral. La ventaja de la inyección subureteral reside en que es un procedimiento ambulatorio no agresivo (realizado con anestesia general) y que no requiere un tiempo de recuperación. La tasa de éxito es del 70-80%, y es superior en los RVU de bajo grado. Si la primera inyección resulta ineficaz, puede repetirse una o dos veces. La tasa de recurrencia del RVU es de aproximadamente un 10-20%. En Europa y Sudamérica se utiliza también la inyección endoscópica de un hidrogel de poliacrilamida. La tasa de éxitos con este producto, no autorizado en EE.UU., es similar a la del Dx-AH, pero el riesgo de recidiva del reflujo es significativamente menor.

DIRECTRICES ACTUALES PARA EL REFLUJO VESICOURERETAL

Las directrices basadas en la evidencia sobre el tratamiento del RVU de la AUA han sido actualizadas en 2017. En 2016, la European Association of Urology publicó directrices basadas en las opiniones de expertos. Las recomendaciones de ambas sociedades se basaban en la valoración del riesgo de los niños con RVU.

El dogma antiguo sobre el beneficio de la profilaxis antibiótica en los niños con RVU se ha cuestionado. Numerosos ensayos clínicos aleatorizados controlados prospectivos han sugerido que el riesgo de infección urinaria en niños con RVU no se reduce con la profilaxis. La mayoría de los niños en estos ensayos tenían RVU de grados I-III, y pocos eran menores de 1 año. En cambio, el estudio PRIVENT (Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts) de Australia sí mostró beneficio significativo de la profilaxis en niños con RVU. En el Swedish VUR Trial in Children, se estudiaron niños menores de 2 años, con RVU de grados III y IV, comparando la profilaxis antibiótica (nitrofurantoína) con la observación clínica y el tratamiento mediante inyecciones endoscópicas. En las niñas del grupo de vigilancia, hubo una incidencia significativamente mayor de ITU febril y nuevas cicatrices renales en comparación con los otros grupos de tratamiento. El ensayo aleatorizado más extenso (RIVUR [Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux]) estudió a más de 600 niños y demostró una reducción de la tasa de recurrencias de ITU, pero no una disminución de la aparición de cicatrices renales con la profilaxis antibiótica, aunque la prevalencia de cicatrices renales al inicio del estudio era baja.

La AUA recomienda la profilaxis en los niños que corren el mayor riesgo de lesión renal por el RVU (es decir, los menores de 1 año). Además, la evaluación de la *disfunción vesical e intestinal* se considera un patrón de referencia dentro de las evaluaciones inicial y sucesivas en los niños con RVU. Debido a que los niños con disfunción vesical e intestinal y reflujo son mucho más propensos a padecer infecciones urinarias recurrentes y daño renal, en estos niños se recomienda la profilaxis. En los niños con RVU en los que se ha optado por la vigilancia, en caso de ITU febril, se aconseja iniciar la profilaxis. La decisión de recomendar la vigilancia, el tratamiento

médico o la cirugía se basa en el riesgo que supone el RVU para el paciente, la probabilidad de resolución espontánea y las preferencias de los padres y el paciente, de modo que la familia debe entender los riesgos y beneficios de cada opción terapéutica.

El cribado es otro aspecto del tratamiento del RVU. El RVU es un trastorno familiar que se hereda con carácter autosómico dominante con penetrancia variable. La ventaja de la detección precoz del RVU es el comienzo del tratamiento antes de que tenga lugar un episodio potencialmente dañino de pielonefritis clínica. En los hermanos de un caso índice de RVU, el tratamiento opcional consiste en el cribado de hermanos o descendencia asintomáticos mediante una ecografía renal o una CUMS. La AUA recomienda realizar una CUMS si en la ecografía de cribado se observa alguna alteración renal o si un hermano sufre una ITU.

La AUA también determinó que las niñas recién nacidas con dilatación de la pelvis renal poseían una probabilidad superior de sufrir RVU que los niños recién nacidos. La AUA recomendó realizar una CUMS en los recién nacidos con hidronefrosis prenatal de grado 3-4 (dilatación pielocalicial moderada o grave), hidrouréter o alteraciones vesicales. En los niños con dilatación menos grave de la pelvis renal resulta apropiada la observación sin cribado del RVU, tratando precozmente las ITU. Sin embargo, la AUA también indicó que la obtención de una CUMS es una opción apropiada en los recién nacidos con grados más leves de hidronefrosis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 555

Obstrucción de las vías urinarias

Jack S. Elder

La mayor parte de las lesiones obstructivas en la infancia son de origen congénito, aunque la obstrucción de las vías urinarias puede ser debida a traumatismos, neoplasias, cálculos, procesos inflamatorios o procedimientos quirúrgicos. Las lesiones obstructivas de las vías urinarias se producen en cualquier nivel, desde el meato uretral hasta los infundibulos caliciales ([tabla 555.1](#)). Los efectos fisiopatológicos de la obstrucción dependen de su localización, del grado de afectación, de la edad de presentación y de su carácter agudo o crónico.